

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-287071

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)11月17日

C 07 D 207/325  
A 61 K 31/40  
31/41

ABU  
ABN

6742-4C

※  
審査請求 未請求 請求項の数 51 (全62頁)

⑮ 発明の名称 置換されたピロール、ピラゾールおよびトリアゾールアンジオテン  
シンⅡアンタゴニスト

⑯ 特 願 平1-588

⑰ 出 願 昭64(1989)1月6日

優先権主張 ⑱ 1988年1月7日 ⑲ 米国(US) ⑳ 141,669

㉑ 発 明 者 デイビッド・ジョン・ アメリカ合衆国デラウェア州(19803) ウイルミントン、  
カリネ ジュリアンロード1921

㉒ 出 願 人 イー・アイ・デュボ アメリカ合衆国デラウェア州ウィルミントン、マーケツト  
ン・ド・ネモアース・ ストリート1007  
アンド・コンパニー

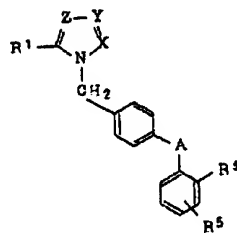
㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)  
明 細 書

1. 発明の名称 置換されたピロール、ピラゾ  
ールおよびトリアゾールアンジオ  
テンシンⅡアンタゴニスト

2. 特許請求の範囲

1)



の抗高血圧化合物またはその薬学的に適当な  
塩。

上記式中、

X、YおよびZは、独立してNまたはCR<sup>2</sup>  
であり、〔但し、

(1) R<sup>2</sup>≠Hの場合は、X、YまたはZの1個

のみがCR<sup>2</sup>であることができ、

(2) Z=Nの場合は、YおよびX≠CR<sup>2</sup>であり、  
または、

(3) Y=Nの場合は、ZおよびX≠CR<sup>2</sup>であり、  
そして、

(4) X=Y=Nの場合は、Z≠Nであり、

(5) X=N、Y=Z=CR<sup>2</sup>の場合は、Yに關して  
はR<sup>2</sup>≠C<sub>3</sub>~4アルキルまたはC<sub>4</sub>アルケニルで  
ありそしてZに關してはR<sup>2</sup>≠HまたはClであ  
りそしてR<sup>1</sup>≠(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>(式中n=1でありそ  
してR<sup>4</sup>=C<sub>1</sub>アルキルである)であり、A≠炭  
素炭素単一結合であり、R<sup>5</sup>≠CO<sub>2</sub>Hでありそし  
てR<sup>5</sup>≠Hである〕

Aは炭素炭素単一結合、CO、O、NHCO、OCH<sub>2</sub>  
であり、

R<sup>1</sup>は、2~6個の炭素原子のアルキル、3  
~6個の炭素原子のアルケニルまたはアルキ

ニルまたは  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$  であり〔但し、 $\text{R}^1$  が、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$  である場合は、 $\text{R}^2$  は H、2～6 個の炭素原子のアルキル、3～6 個の炭素原子のアルケニルまたはアルキニルである〕。

$\text{R}^2$  は、H、2～6 個の炭素原子のアルキル、3～6 個の炭素原子のアルケニルまたはアルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOR}^{12}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOR}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$  または  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{N})\text{N}$  であり、

$\text{R}^2$  は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  または  $-\text{N}(\text{N})\text{N}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SH}$  であり、

$\text{R}^4$  は、H または 1～4 個の炭素原子のアルキルであり、

$\text{R}^5$  は、H、ハロゲン、 $\text{NO}_2$ 、メトキシまたは 1～4 個の炭素原子のアルキルであり、

キル、 $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$  であり、

$\text{R}^{12}$  は、H、1～4 個の炭素原子のアルキルまたは 1～4 個の炭素原子のアシルであり、

$m$  は、0～6 であり、

$n$  は、1～6 であり、

$p$  は、0～3 であり、

$r$  は、0～1 であり、

$t$  は、0～2 である。

2) A が、炭素-炭素単一結合または  $\text{NHCO}$  であり、

$\text{R}^1$  が、それぞれ 3～5 個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

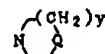
$\text{R}^2$  が、H、それぞれ 3～5 個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}^4$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CR}^4$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOR}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{N})\text{N}$

$\text{R}^6$  は、H、1～6 個の炭素原子のアルキル、3～6 個の炭素原子のシクロアルキル、

$(\text{CH}_2)_m\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{OR}^7$  または  $\text{NR}^8\text{R}^9$  であり、

$\text{R}^7$  は、H、1～5 個の炭素原子のアルキル、3～6 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は、独立して、H、1～4 個の炭素原子のアルキル、フェニル、ベンジルであるかまたはそれらが結合している N 原子と一緒になつて式



の環を形成するものであり、

Q は、 $\text{NR}^{10}$ 、O または  $\text{CH}_2$  であり、

$\text{R}^{10}$  は、H、1～4 個の炭素原子のアルキルまたはフェニルであり、

$\text{R}^{11}$  は、1～6 個の炭素原子のアルキルまたは 1～6 個の炭素原子のパーフルオロアル

または  $(\text{CH}_2)_n\text{F}$  であり、

$\text{R}^5$  が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  および  $-\text{N}(\text{N})\text{N}$  であり、

$\text{R}^4$  が、H または  $\text{CH}_3$  であり、

$\text{R}^5$  が、H であり、

$\text{R}^6$  が、H、1～6 個の炭素原子のアルキル、 $\text{OR}^7$  または  $\text{NR}^8\text{R}^9$  であり、

$\text{R}^7$  が、1～6 個の炭素原子のアルキルであり、

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が、独立して、H、1～4 個の炭素原子のアルキルであるかまたは窒素原子と一緒になつて環  $-\text{N}(\text{N})\text{O}$  を形成し、

$\text{R}^{11}$  が、 $\text{CF}_3$ 、1～4 個の炭素原子のアルキルまたはフェニルであり、

$m$  が、0～3 であり、

$n$  が 1～3 である請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に適当な塩。

3) Aが炭素-炭素単一結合であり、

$R^1$ が3~5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニルまたは $\text{CH}_2\text{OR}^4$ であり(但し $R^1$ が $\text{CH}_2\text{OR}^4$ である場合は $R^2$ は3~5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニルである)、

$R^2$ が、3~5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニル、 $\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、 $\text{COR}^6$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^7$ または $\text{CH}_2\text{NHCOR}^{11}$ であり、

$R^6$ が、H、OH、1~4個の炭素原子のアルキルであり、

$R^7$ が、1~4個の炭素原子のアルキルである請求項1記載の化合物またはその薬学的に適当な塩。

4) 3-メトキシメチル-5-プロピル-4-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾールまたはその薬学的に適当な塩であ

9) 5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボン酸である請求項1記載の化合物。

10) 薬学的に適当な担体および請求項1~8の何れかの項記載の化合物からなる薬学的組成物。

11) 動物の血圧を低下するのに有効な量で請求項1~9の何れかの項記載の化合物を動物に投与することからなる温血動物の高血圧を治療する方法。

12) うつ血を軽減するために心臓に対する血液動力学的負荷を調整するのに有効な量で請求項1~9の何れかの項記載の化合物を動物に投与することからなる温血動物のうつ血性心不全を治療する方法。

13) 式(1)  $R^1-\text{C}\equiv\text{CH}$  のアルキンを式(3)

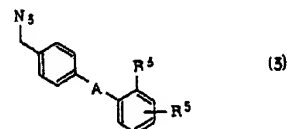
る請求項1記載の化合物。

5) 3-メトキシメチル-5-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-ピラゾールまたはその薬学的に適当な塩である請求項1記載の化合物。

6) 5-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾールまたはその薬学的に適当な塩である請求項1記載の化合物。

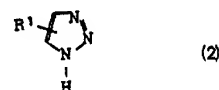
7) 5-メトキシメチル-5-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-ピラゾールまたはその薬学的に適当な塩である請求項1記載の化合物。

8) 3-カルボキシ-5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾールまたはその薬学的に適当な塩である請求項1記載の化合物。

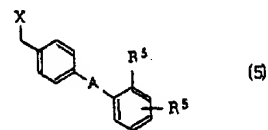


の化合物と反応させることからなる複素環式塩が1,2,3-トリアゾールである請求項1記載の化合物の製法。

14) 式(2)



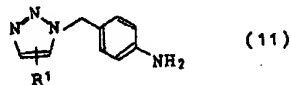
の1,2,3-トリアゾールを式(5)



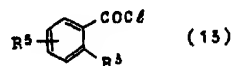
(式中、Aは単一結合、OまたはCOでありそしてXはハロゲンである)の化合物と反応さ

せることからなる複素環式環が1,2,3-トリアゾールである請求項1記載の化合物の製法。

15) 式(11)

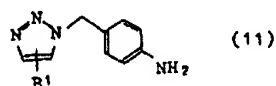


の化合物を式(13)



の化合物または他のアミド-結形成試薬と反応させることからなる複素環式環が、1,2,3-トリアゾールである請求項1記載の化合物の製法。

16) 式(11)



の化合物を式(12)

リアゾールでありそしてAがOCH2である請求項1記載の化合物の製法。

18) 式(45)



の化合物を式(46)



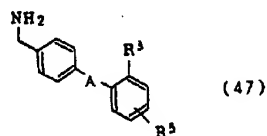
の化合物と反応させるかまたは式(51)



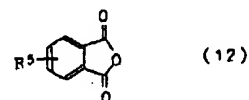
の化合物を式(52)



の化合物と反応させそれから生成物を式(47)

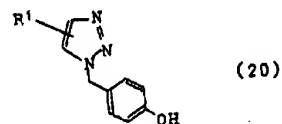


の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAが



の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,3-トリアゾールであり、AがNHCOでありそしてR3がCO2Hである請求項1記載の化合物の製法。

17) 式(20)



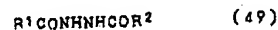
の化合物を脱プロトン化しそして得られた化合物を式(21)



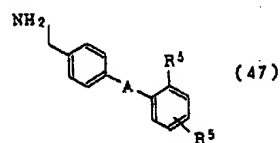
(式中Xはハロゲンである)の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,3-ト

単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

19) 式(49)

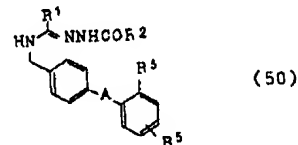


の化合物を式(47)



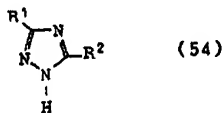
の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

20) 式(50)

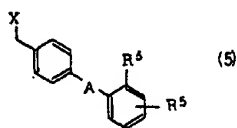


の化合物のシクロコンデンセーションからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

## 21) 式(54)

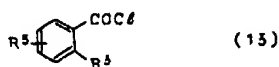


の化合物を式(5)



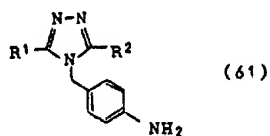
(式中Xはハロゲンである)の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

## 22) 式(56)

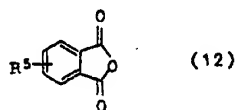


の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAがNHCOである請求項1記載の化合物の製法。

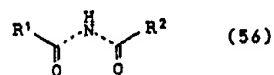
## 24) 式(61)



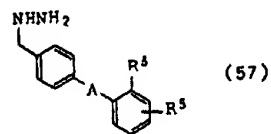
の化合物を式(12)



の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAがNHCOでありそしてR5がCO2Hである請求項1

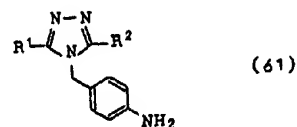


の化合物を式(57)



の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

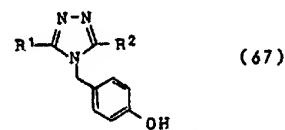
## 23) 式(61)



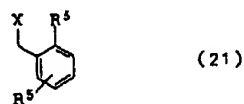
の化合物を式(13)

記載の化合物の製法。

## 25) 式(67)

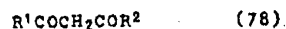


の化合物を式(21)

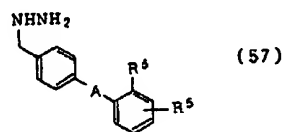


(式中、Xはハロゲンである)の化合物と反応させることからなる複素環式環が1,2,4-トリアゾールでありそしてAがOCH2である請求項1記載の化合物の製法。

## 26) 式(78)

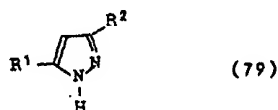


の化合物を式(57)

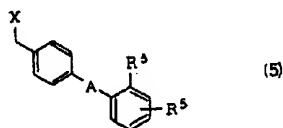


の化合物と反応させることからなる複素環式環がピラゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

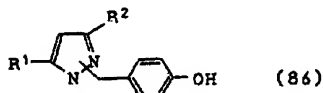
27) 式(79)



の化合物を式(5)



(式中、Xはハロゲンである)の化合物と反

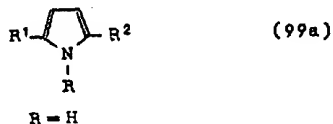


の化合物を式(21)



(式中Xはハロゲンである)の化合物と反応させることからなる複素環式環がピラゾールでありそしてAがOCH2である請求項1記載の化合物の製法。

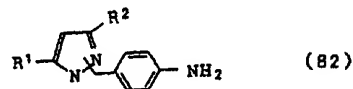
30) 式(99a)



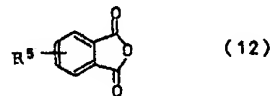
の化合物を式(5)

応させることからなる複素環式環がピラゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

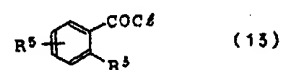
28) 式(82)



の化合物を式(12)

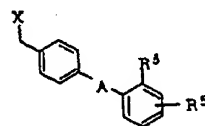


の化合物または(13)



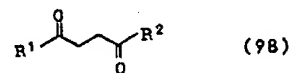
の化合物と反応させることからなる複素環式環がピラゾールでありそしてAがNHCOである請求項1記載の化合物の製法。

29) 式(86)

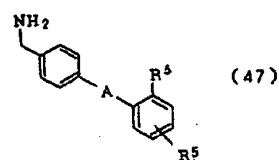


(式中、Xはハロゲンである)の化合物と反応させることからなる複素環式環がピラゾールでありそしてAが単一結合、OまたはCOである請求項1記載の化合物の製法。

31) 式(98)



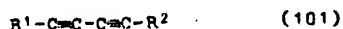
の化合物を式(47)



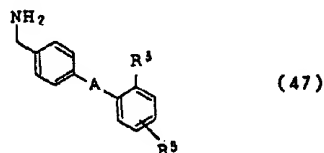
の化合物と反応させることからなる複素環式

環がピロールでありそしてAが単一結合、O  
またはCOである請求項1記載の化合物の製法。

## 32) 式(101)



の化合物を式(47)



の化合物と反応させることからなる複素環式  
環がピロールでありそしてAが単一結合、O  
またはCOである請求項1記載の化合物の製法。

## 33) 式(105)



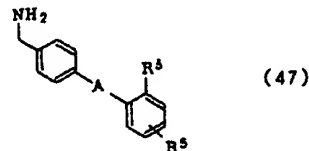
の化合物を式(47)

を加水分解することからなるR<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hで  
ある請求項1記載の化合物(式128)の製法。

36) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hである請求項1の相当する化  
合物(式128)を還元することからなるR<sup>2</sup>が  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OHである請求項1記載の化合物(式130)  
の製法。

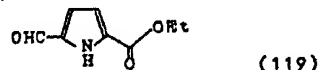
37) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hである請求項1の相当する化  
合物(式128)をアルコールR<sup>7</sup>OHと反応させ  
ることからなるR<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>である請求項1  
記載の化合物(式129)の製法。

38) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>OHである請求項1の相当する化  
合物(式125)またはR<sup>2</sup>が(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OHである請  
求項1の相当する化合物(式130)を酸無水  
物(R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>Oまたは酸塩化物R<sup>4</sup>COClと反応さ  
せることからなるR<sup>2</sup>が(CH<sub>2</sub>)OCOR<sup>4</sup>または  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOR<sup>4</sup>である請求項1記載の化合物(式  
131)の製法。



の化合物と反応させることからなる複素環式  
環がピロールでありそしてAが単一結合、O  
またはCOである請求項1記載の化合物の製法。

## 34) 式(119)



の化合物を式(47)の化合物と反応させ次いでピ  
ロール環上のカルボニル基のエタボレーション  
によりこれらをR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>に変換するこ  
とからなる複素環式環がピロールでありそし  
てAが単一結合、OまたはCOである請求項1  
記載の化合物の製法。

35) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>CNである相当する化合物(式127)

39) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>OHである請求項1の相当する化  
合物(式125)を化合物R<sup>4</sup>L(式中Lはハロゲ  
ン、メシレートまたはトシレートである)と  
反応させることからなるR<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>である  
請求項1記載の化合物(式132)の製法。

40) R<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>Clである相当する化合物(式126)  
を化合物R<sup>4</sup>OM(式中Mはナトリウムまたはカ  
リウムである)と反応させることからなるR<sup>2</sup>  
がCH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>である請求項1記載の化合物(式132)  
の製法。

41) R<sup>2</sup>が(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>Hである請求項1の相当す  
る化合物(式128)を式R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>NHの化合物と反  
応させることからなるR<sup>2</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>  
である請求項1記載の化合物(式133)の製  
法。

42) R<sup>2</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>である相当する化合物(式  
134)を化合物R<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>Clと反応させることが

なる  $R^2$  が  $-(CH_2)_nNHSO_2R^{11}$  である請求項1記載の化合物(式135)の製法。

43)  $R^2$  が  $-(CH_2)_nNH_2$  である相当する化合物を式  $R^{11}OCOC\delta$  または  $R^{11}OCO_2R^{11}$  の化合物と反応させることからなる  $R^2$  が  $-(CH_2)_nNHSO_2R^{11}$  である請求項1記載の化合物(式136)の製法。

44)  $R^2$  が  $CH_2C\delta$  である相当する化合物(式126)を化合物  $R^4SM$  (式中  $M$  はナトリウムまたはカリウムである)と反応させてスルフィド(式137)を生成させ次に場合によつては酸化してスルホキシドまたはスルホン(式138)を生成させることからなる  $R^2$  が  $-(CH_2)_nS(O)_2R^4$  である請求項1記載の化合物(式137、138)の製法。

45)  $R^2$  が  $-(CH_2)_nOH$  である請求項1の化合物式139)を弗素化剤と反応させることからなる  $R^2$  が  $-(CH_2)_nF$  である請求項1記載の化合物

(式140)の製法。

46)  $R^2$  が  $-(CH_2)_nBCOCH_3$  である相当する化合物(式141)を加水分解することからなる  $R^2$  が  $-(CH_2)_nSH$  である請求項1記載の化合物(式140)の製法。

47)  $R^2$  がシアノメチルである相当する化合物(式127)をナトリウムアジドおよび塩化アンモニウムと反応させることからなるまたはトリアルキル錫またはトリアリール錫アジドの2,3-双極性シクロアデクションによつて  $R^2$  がテトラゾリルメチルである請求項1記載の化合物(式143)の製法。

48)  $R^2$  が  $-CH_2OH$  である請求項1の相当する化合物(式125)を酸化することからなる  $R^2$  が  $-CHO$  である請求項1記載の化合物(式144)の製法。

49)  $R^2$  が  $CHO$  である相当する化合物(式144)

の鎖延長によつてまたは  $R^2$  が  $CHOHCHRR'$  である相当する化合物(式145)の脱水によつて  $R^2$  がアルケニルである請求項1記載の化合物(式146)の製法。

50)  $R^1$  がプロモアルキルである相当する化合物(式148)を塩基と接触させることからなる  $R^1$  がアルケニルである請求項1記載の化合物(式149)の製法。

51)  $R^1$  が  $-CHO$  である相当する化合物(式150)の鎖延長によつてまたは相当する化合物と式  $RCH=PPh_3$  の化合物との反応によつて  $R^1$  がアルケニルである請求項1記載の化合物(式151)の製法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 関連出願の前後参照

本願は1988年1月7日出願の米国特許願07/141669号の部分継続出願である。

1988年1月7日出願の米国特許願142580号、1987年5月22日出願の米国特許願050341号および1986年7月11日出願の米国特許願884,920号は、アンジオテンシンIIレセプター阻害イミダゾールを開示している。1988年1月7日出願の米国特許願07/142053号は、アンジオテンシンIIレセプター阻害ベンズイミダゾールを開示している。

#### 発明の背景

#### 発明の分野

本発明は、新規な置換されたピロール、ピラゾールおよびトリアゾール化合物、これらの化合物を製造する方法、これらの化合物を含有する薬学的組成物、抗高血圧剤としてのおよびうつ血性心不全の治療剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

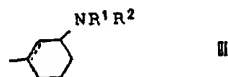
#### 従来技術を包含する背景



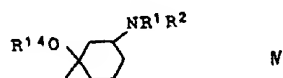
本発明の化合物は、ホルモンアンジオテンシンⅡ(AⅡ)の作用を阻害しそしてそれ故にアンジオテンシン誘起高血圧を軽減するのに有用である。酵素レニン、血漿α-グロブリン、アンジオテンシノゲンに作用してアンジオテンシンⅠを生成し、このものは次にアンジオテンシン変換酵素によつてAⅡに変換される。後者の物質は、強力な昇圧剤であつてラット、犬およびヒトのような種々な哺乳動物における高血圧を生ずる原因剤として関係する。本発明の化合物は、標的細胞上のそのレセプターにおけるAⅡの作用を阻害しそしてその結果このホルモン-レセプター相互作用により生ずる血圧の増大を防止する。本発明の化合物をAⅡによる高血圧を有する哺乳動物に投与することによつて、血圧は減少する。本発明の化合物はまたうつ血性心不全の治療に対して有用である。

されたフェニルであり、

W<sub>1</sub> は、(a) シス -C(R<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (b) トランス -C(R<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (c) -C(CH<sub>3</sub>)(OR<sub>14</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (d) 式Ⅲ

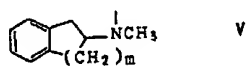


の置換分、または(a) 式Ⅳ

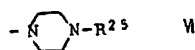


の置換分であり、

-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> は、(a) -N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>25</sub>, (b) -NH-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>25</sub>, (c) 式Ⅴ

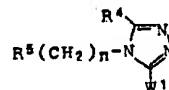


の置換分、(d) 式Ⅵ



の置換分、(e) 式Ⅶ

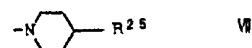
1986年3月18日に発行された米国特許第4,577,020号において、M. ガルは式



の抗精神病薬トリアゾールまたはその対掌体または立体異性体またはその薬理学的に許容し得る酸付加塩またはその溶媒和物または水和物を開示している。この式において、

R<sub>4</sub> は(a) 水素、(b) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) アルキル、(c) -CH<sub>2</sub>OH、(d) -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, (e) -S(O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>, (f) -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または(h) -R<sub>15</sub>であり、

R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub> および R<sub>25</sub> は、同一または異なりそして(a) 0~2個の塩素、弗素、臭素、1~3個の炭素原子のアルキル、ニトロまたは1~3個の炭素原子のアルコキシにより置換されたフェニルまたは(b) 1個のトリフルオロメチルおよび0~1個の前述したフェニル置換分により置換



の置換分または(f) -N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(R<sub>51</sub>)<sub>2</sub>であり、

R<sub>14</sub> は、(a) 水素、(b) -COCH<sub>3</sub> または(c) -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、

R<sub>51</sub> は、(a) フェニル、(b) p-フルオロフェニルまたは(c) p-クロロフェニルであり、

R<sub>3</sub> は、水素または(b) メチルであり、

点線は、単一または二重結合を示し、

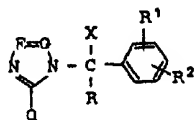
m は、0~2の整数であり、

n は、0~3の整数でありそして

q は、0~2の整数である。

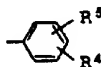
1985年6月14日に出版された欧州特許出願165,777号において、ヒルシュ等は、アロマターゼを阻害するかまたはエストロゲン依存性病を防止または治療するための医薬の製造におけるN-置換イミダゾールおよびトリアゾール

化合物を開示している。これらの化合物は次の式により記載される。



上記式中、

R は



水素、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキルまたはアセチルであり、

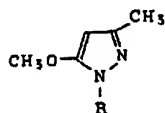
X は



水素、ピリジルまたは5-ピリミジルであるかまたはRおよびXは一緒になっている場合は=CH<sub>2</sub>でありまたはこれらが結合している炭素原子と一緒にいる場合は5~8個の炭素

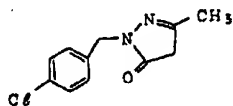
但し、RおよびGは、同時にNであることはできない。

日本特許出願J4 9101-372は、式



(式中Rは、トリル、p-ニトロフェニル、ベンジルおよびフェニルである)の抗炎症ピラゾールを開示している。

日本特許出願J4 9042-668は、1-p-クロロベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンを開示している。

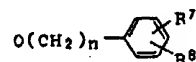


パルス等 [Circulation Research, 29, 673 (1971)]は、内因性血管収縮神経ホルモンA

原子のシクロアルキル環を形成し、

G は、水素またはメチルであり、

R<sub>1</sub>は、水素、弗素、塩素、臭素、メトキシ、エトキシ、フェニル、メチルチオ、メチル、エチル、ニトロ、トリフルオロメチルまたは



であり、

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、独立して水素、塩素または弗素であり、

または、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、これらが結合しているベンゼン環と一緒にになっている場合は、ナフタレン環を形成し、

R<sub>3</sub>は、水素、弗素、塩素、トリフルオロメチル、メトキシまたはニトロであり、

n は1または2でありそして

R および G は、独立してNまたはCHである。

の1位におけるサルコシンおよび8位におけるアラニンの導入は、ピストラットの血圧に対するAⅡの作用を阻害する(オクタン)ペプチドを与えるということを記載している。初期にP-113と称されそしてその後サララシンと称されているこのアナログ[Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>]AⅡは、大部分の所謂ペプチド-AⅡ-アンタゴニストと同様にそれはまたそれ自体の作働作用を有するけれども、AⅡの作用のもつとも強力な親合アンタゴニストの一つであることが判つた。サララシンは、(上昇した)血圧が循環AⅡに依存するものである場合は、哺乳動物およびヒトの動脈圧を低下することが証明されている[Pals et al: Circulation Research, 29, 675(1971), Streten および Anderson: Handbook of Hypertension, Vol. 5, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A. E. Doyle(Editor),

Elsevier Science Publishers B. V. p. 246

(1984))。しかしながら、その作動特性のために、サララシンは、一般に、血圧がAⅡにより維持されるものでない場合は昇圧作用を誘出する。ペプチドであるために、サララシンの薬理学的作用は持続力が短かくそして経口の投与後においてのみ現出する。経口の投与は有効でない。サララシンと同様に、ペプチドAⅡ-ブロッカーの治療的使用は、それらの経口的非有効性および短期間の作用のために非常に制限されるけれども、それらは医薬標準薬として利用される。

現在まで、上述した同時係属出願の米国特許願に開示されている化合物以外で、経口的に有効でありそして本発明者等が観察するIC<sub>50</sub>範囲内で試験管内で結合するAⅡの非-ペプチドアントゴニストは知られていない。

あり、

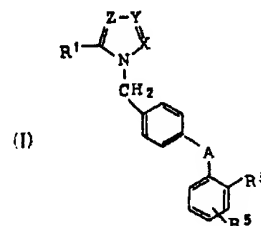
[但し、

- (1)  $R^2 \neq H$ である場合は、X、YまたはZの1個のみがCR<sup>2</sup>であることができ、
- (2)  $Z = N$ である場合は、YおよびX $\neq$ CR<sup>2</sup>であり、または、
- (3)  $Y = N$ である場合は、ZおよびX $\neq$ CR<sup>2</sup>であり、そして
- (4)  $X=Y=N$ である場合は、Z $\neq$ Nであり、
- (5)  $X=N$ 、 $Y=Z=CR^2$ である場合は、Yに関しては $R^2 \neq C_{3-4}$ アルキルまたはC<sub>4</sub>アルケニルでありそしてZに関しては $R^2 \neq H$ またはC<sub>4</sub>でありそして $R^1 \neq (CH_2)_nOR^4$  (式中n=1でありそして $R^4=C_1$ アルキルである)であり、A $\neq$ 炭素炭素単一結合であり、 $R^5 \neq CO_2H$ でありそして $R^5 \neq H$ である]

Aは、炭素炭素単一結合、CO、O、NHCO、OCH<sub>2</sub>

#### 発明の要約

本発明は、新規な置換されたピロール、ピラゾールおよびトリアゾール、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を含有する薬学的組成物および抗高血圧剤としてのおよび哺乳動物のうつ血性心不全に対する治療剤としてのこれらの化合物の使用を包含する。本発明の複素環式化合物は、構造式(I)を有する化合物またはその薬学的に適当な塩である。



上記式中、

X、YおよびZは、独立してNまたはCR<sup>2</sup>で

であり、

$R^1$ は、2~6個の炭素原子のアルキル、3~6個の炭素原子のアルケニルまたはアルキニルまたは $(CH_2)_nOR^4$ であり(但し、 $R^1$ が $(CH_2)_nOR^4$ である場合は、 $R^2$ はH、2~6個の炭素原子のアルキル、3~6個の炭素原子のアルケニルまたはアルキニルである)、

$R^2$ は、H、2~6個の炭素原子のアルキル、3~6個の炭素原子のアルケニルまたはアルキニル、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_nCR^4$ 、 $-(CH_2)_nOCR^4$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_tR^4$ 、 $-CH=CH(CH_2)_mCHOR^{1,2}$ 、 $-CH=CH(CH_2)_mCR^4$ 、 $-(CH_2)_nNHCOR^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_nNHSO_2R^{1,1}$ 、 $-(CH_2)_nF$ または $-CH_2-N=N-NH$ であり、

$R^3$ は、 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ または $N=N-NH$ 、

$(CH_2)_nSH$ であり、

$R^4$ は、Hまたは1～4個の炭素原子のアルキルであり、

$R^5$ は、H、ハロゲン、 $NO_2$ 、メトキシまたは1～4個の炭素原子のアルキルであり、

$R^6$ は、H、1～6個の炭素原子のアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、 $(CH_2)_mC_6H_5$ 、 $OR^7$ または $NR^8R^9$ であり、

$R^7$ は、H、1～5個の炭素原子のアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、

$R^8$ および $R^9$ は、独立して、H、1～4個の炭素原子のアルキル、フェニル、ベンジルであるかまたはそれらが結合しているN原子と一緒になって式



の環を形成し、

Qは $NR^{10}$ 、Oまたは $CH_2$ であり、

ルキル、アルケニルまたはアルキニル、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_mCR^6$ 、 $-(CH_2)_nOCR^7$ 、 $-CH=CH(CH_2)_mCR^6$ 、 $-CH=CH(CH_2)_mCHOR^{12}$ 、 $-(CH_2)_nNHCOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_nHSO_2R^{11}$ 、 $-CH_2-N=N-N$ または $(CH_2)_nR^8$ であり、

$R^3$ が、 $-CO_2H$ 、 $-NHSO_2CF_3$ および



$R^4$ が、Hまたは $CH_3$ であり、

$R^5$ が、Hであり、

$R^6$ が、H、1～6個の炭素原子のアルキル、 $OR^7$ または $NR^8R^9$ であり、

$R^7$ が、1～6個の炭素原子のアルキルであり、

$R^8$ および $R^9$ が、独立して、H、1～4個の炭素原子のアルキルであるかまたは窒素原子と一緒になって環-N $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad O \end{array}$ を形成し、

$R^{11}$ が、 $CF_3$ 、1～4個の炭素原子のアルキルまたはフェニルであり、

$R^{10}$ は、H、1～4個の炭素原子のアルキルまたはフェニルであり、

$R^{11}$ は、1～6個の炭素原子のアルキルまたは1～6個の炭素原子のパーフルオロアルキル、 $(CH_2)_nC_6H_5$ であり、

$R^{12}$ は、H、1～4個の炭素原子のアルキルまたは1～4個の炭素原子のアシルであり、

mは、0～6であり、

nは、1～6であり、

pは、0～3であり、

rは、0～1であり、

tは、0～2である。

好適な化合物は、

Aが、炭素-炭素単一結合または $NHCO$ であり、

$R^1$ が、それぞれ3～5個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

$R^2$ が、H、それぞれ3～5個の炭素原子のア

mが、0～5であり、

nが、1～3である式(I)の化合物およびその薬学的に適当な塩である。

より好適な化合物は、

Aが、炭素-炭素単一結合であり、

$R^1$ が、3～5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニルまたは $CH_2OR^4$ であり〔但し、 $R^1$ が $CH_2OR^4$ である場合は $R^2$ は3～5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニルである〕、

$R^2$ が、3～5個の炭素原子のアルキルまたはアルケニル、 $CH_2OR^4$ 、 $COR^6$ 、 $CH_2CR^6$ 、 $CH_2OCR^7$ または $CH_2NHCOR^{11}$ であり、

$R^6$ が、H、OH、1～4個の炭素原子のアルキルであり、

$R^7$ が、1～4個の炭素原子のアルキルである式(I)の化合物および薬学的に許容し得る塩である。

抗高血圧活性のために特に好適である化合物は、次の通りである。

3-メトキシメチル-5-n-プロピル-4-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール、

3-メトキシメチル-5-n-ブチル-1-[(2'-カルボキシピフエニル-4-イル)メチル]ピラゾール、

5-n-ブチル-1-[(2'-カルボキシピフエニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール、

5-メトキシメチル-3-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシピフエニル-4-イル)メチル]ピラゾール、

3-カルボキシ-5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシピフエニル-4-イル)メチル]ピ

ラゾール、

5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシピフエニル-4-イル)メチル]ピラゾール-2-カルボン酸およびこれらの化合物の薬学的に適当な塩。

薬学的に適当な塩は、金属(無機)塩および有機塩の両方を包含する。このリストは、

Remington's Pharmaceutical Sciences 17版 1418頁(1985年)に示されている。適当な塩形態が物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性および溶解度を基にして選択されることは、当業者によく知られている。前述した理由に対して好適な本発明の塩は、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびアンモニウム塩を包含する。

発明の詳細な説明

式(I)の新規な化合物は、この節に記載された

反応および技術を使用して製造することができる。反応は、使用する試薬および物質に対して適当なそして変換を行うのに適当な溶剤中で進行される。有機合成の当業者によつて理解されるように、分子の複素環式部分および他の部分に存在する官能性は、企図された化学変換と矛盾しないものでなければならない。これは、しばしば、合成工程の順序、必要な保護基、脱保護条件および複素環式核上の置換基に対する結合を可能にするベンジル位置の活性化に関する判断を必要とする。以下の節を通じて、与えられた核に入る式(I)の化合物のすべてがかかる級に対して記載されたすべての方法によつて必然的に製造できるものではない。出発物質上の置換分は、記載した若干の方法において必要な若干の反応条件と適合しない場合がある。反応条件と適合する置換分に対するこのような制限は、

当業者に対して明らかでありそして記載した他の方法を使用しなければならない。

複素環式化合物のそれぞれの級に対して記載した方法は、一般に2つの主な戦略からなる。第1の方法は、予め形成されたモノまたはジ置換複素環式化合物を適当に官能化されたベンジルハライドでN-アルキル化することからなる。第2の方法は、比較的小さな変換(例えばアミドまたはエーテル結合形成、脱保護)の後に、2つまたは3つの戦略的に製造された成分をシクロアデシオンまたはシクロコンデンセーションさせて最終生成物を生成するのに必要な官能性を有する複素環式化合物を直接形成することからなる。与えられた実施例に対して使用される方法は、出発物質の入手性および必要な反応条件に対するペンダント官能性の相容性によつてきまってくる。合成中に1より多くのレジオ

アイソマーが得られる場合(例えば1,2,3-トリアゾール、ピラゾール)においては、それぞれのレジオアイソマーの明瞭な確認は、Nuclear Overhauser Effect (NOE) NMR スペクトルによつて達成した。

1,2,3-トリアゾールに到る主な反応経路は、アジドからなりそしていくつかの緒説が、この分野において発表されている〔O. L'abbe: Chem. Rev. 69巻345頁(1969年)、T. Brodsky: "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York (1971), p 331〕。もつとも普通の且つ有用な方法は、アルキンに対するアジドのシクロアデシオンである〔H. Wamhoff: "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol 5, p 705, K. T. Finley: Chem. Hetero cycl. Compd. 39巻1頁(1980

年)〕。アルキンおよびアジド成分の両者に対する広範囲な官能性が、熱シクロアデシオン反応において許容されそして特定の領域に対する方法は、一般に必要なプレカーサーの入手性によつてきめられる。

このように、図式1における4のような置換1,2,3-トリアゾールは、末端アルキン1を5のようなアジドとともに加熱することによつて製造することができる。1,4-異性体がしばしばレジオ特異的に生成されるけれども、1,4-および1,5-レジオアイソマーの混合物を得ることができる。このようにする代りに、4(5)-置換-1,2,3-トリアゾールを5のような適当に官能化されたベンジルハライドでN-アルキル化することができる。この方法においては、成分上の置換分の性質および特殊の反応条件によつて3つの環置換の何れかまたはすべてをア

ルキル化において適合させることができる〔H. Gold: Liebigs Ann. Chem. 688巻205頁(1965年)、T. L. Gilchrist等: J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 巻1頁(1975年)〕。

このように、化合物6もまた得ることができる。

図式2に示されるように、 $A=NHCO$ である式15の化合物は、相当するニトロベンジル誘導体9の還元により入手されるアニリンプレカーサー11から製造することができる。この重要な中間体9は、図式1に前述したようなシクロアデシオンまたはアルキル化化学によつて製造することができる。 $R^3=CO_2H$ である式15の化合物は、ベンゼン、クロロホルム、酢酸エテルなどのような適当な溶剤中でアニリン11をフタル酸無水物誘導体と反応させることによつて製造することができる。しばしば、フタラミン酸14は、M. L. Sherrill等〔J. Amer. Chem.

Soc. 50巻474頁(1928年)〕によつて記載されているように後に残る反応剤とともに溶液から沈殿する。また、 $R^3=NH_2$ またはテトラゾイルである式15の化合物は、ショットテン-バウマン操作または簡単に反応剤を重炭酸ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下塩化メチレンのような溶剤中で攪拌することにより必要な酸クロライド13をアニリン11と反応させることによつて製造することができる。同様に、アニリン11は、ジシクロヘキシルカルボジイミド結合、アジド結合、混合無水物合成または当業者に知られている他の結合操作のような種々のアミド結合-形成反応によつて適当なカルボン酸と結合させることができる。

図式3は、式22の化合物における $A=OCH_2$ である場合の方法を説明する。メチルエーテル

(18)またはベンジルエーテル(19)の加水分解は、ヒドロキシ化合物(20)を与える。この化合物を適当なベンジルハライド(21)でアルキル化して(22)を得ることができる。メチルエーテル(18)の場合においては、加水分解はエーテルを20~60重量部臭化水素酸中で50~150℃の温度で1~10時間加熱することによつてまたは1~5当量のトリメチルシリルアイオダイドとともにアセトニトリル中で50~90℃で10~50時間加熱し次いで水で処理することによつて行うことができる。加水分解は、また、塩化メチレン中で10~30℃で1~10時間三臭化銅素1~2当量で処理し次いで水で処理することによつてまたは塩化メチレン中で0~50℃で1~20時間塩化アルミニウムのようなリユイス酸およびチオフェノール、エタンジチオールまたは二硫化ジメチル3~10当量で処理し次いで水で

る。

図式4によつて示されるように、官能化されたベンジルアジド(25)は、室温で18~48時間のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような極性溶剤中または相転移条件下でのナトリウムアジドのようなアジド塩による置換によつて相当するベンジルハライド(24)から製造することができる。ベンジルブロマイド(24)は、当業者に知られている種々なベンジルハロゲン化法によつて製造することができる。例えば、トルエン誘導体(23)のベンジル臭素化は、過酸ベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下還流条件までの温度で四塩化炭素のような不活性溶剤中で行われる。

図式5は、単一結合(31)、エーテル(34)およびカルボニル(37)結合としてAを導入する好適な方法を説明するものである。ビフェニル(31)は、Organic Reactions 2巻6頁(1944年)に記載されているような29および30のウル

曼処理することによつてまたは塩化メチレン中で0~50℃で1~20時間塩化アルミニウムのようなリユイス酸およびチオフェノール、エタンジチオールまたは二硫化ジメチル3~10当量で処理し次いで水で処理することによつてまたは塩化メチレン中で0~50℃で1~20時間塩化アルミニウムおよびチオフェノール、エタンジチオールまたは二硫化ジメチルで処理し次いで水で処理することによつて実施することができる。ベンジルエーテル(19)の加水分解は、トリフルオロ酢酸中で0.2~1時間還流することによつてまたは10重量部パラジウム付炭素のような適当な触媒の存在および1気圧の水素下で接触水素添加分解することによつて遂行することができる。ジメチルホルムアミド(DMF)またはジメチルスルホキシド(DMSO)のような溶剤中そして室温でのナトリウムメトキシドまたは水素化ナトリウムのような塩基による(20)の脱プロトン化次いで25℃で2~20時間の適当なベンジルハライドによるアルキル化は、式(22)の化合物を与え

マン結合によつて製造される。エーテル(34)は、同様に、Russian Chemical Reviews 43巻679頁(1974年)に記載されているようなフェノール(32)とハライド(33)との間のウルマンエーテル縮合によつて製造することができる。ベンゾフェノン中間体(37)は、一般に、トルエン(35)と適当なベンゾイルハライド(36)との間の古典的なフリーデル-クラフツアシル化により入手される[G. Olah: "Friedel-Crafts and Related Reactions", Interscience, New York (1963~1964)]。

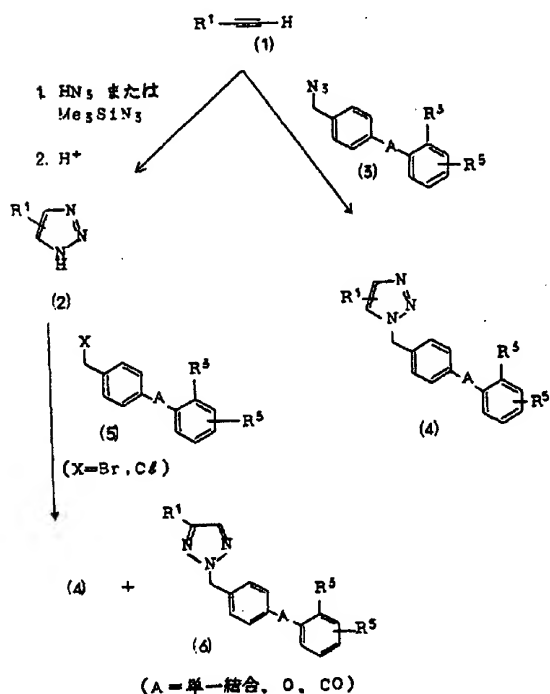
このようにする代りに、置換されたビフェニルプレカーサー(40)および相当するエステル(41)は、図式6に示されるように、メトキシオキサゾリン(59)とトリルグリニヤール試薬との反応によつて製造できる[S. I. Meyers および E. D. Mikelich: J. Am. Chem. Soc. 97巻

738頁(1975年)]。

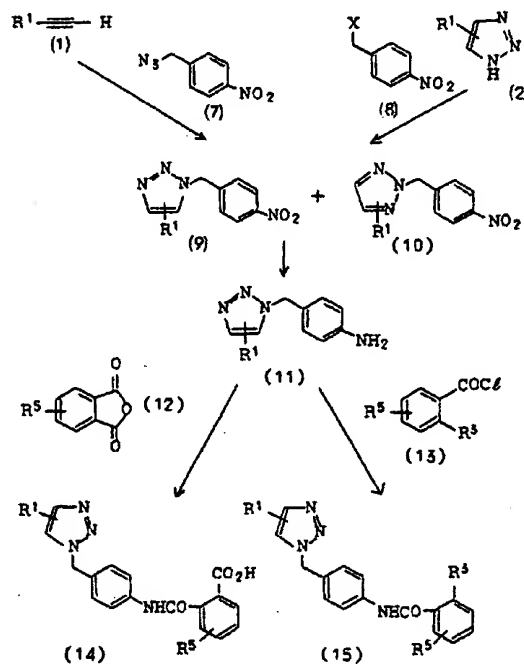
置換されたビフェニルテトラゾール(31,  $R^2 = CN_4H$ )は、ヒドラゾ酸を使用する種々な方法によつてニトリルプレカーヤー ( $R^2 = CN$ )から製造することができる(図式7、式b)。例えば、ニトリル(31)を、30℃~煮沸温度の間の温度でジメチルホルムアミド中でナトリウムアジドおよび塩化アンモニウムとともに1~10日間加熱することができる[J. P. Hurwitz および A. J. Thomson : J. Org. Chem. 26巻5392頁(1961年)]。好適には、テトラゾールは、図式7の式(a)に示されたように適当に置換されたニトリル(31)に対するトリアルキル錫またはトリアリール錫アジドの1,3-双極性シクロアデシオンによつて製造される[S. Kozuma 等 : J. Organometallic Chem. 337(1971)]。必要ならトリアルキルまたはトリアリール錫アジドは、

相当するトリアルキルまたはトリアリール錫クロライドおよびナトリウムアジドから製造される。42のペンダント錫基を酸性または塩基性加水分解によつて除去しそして得られた遊離テトラゾールを塩化トリチルおよびトリメチルアミンとの反応によつてトリチル基で保護して43を得ることができる。前述したような臭素化は、24を与える。p-ニトロベンジルおよび1-エトキシエチルをトリチル基の代りに使用して必要なテトラゾール部分を保護することができる。このような保護基は T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, Wiley-Interscience (1980)に見出される操作によつて導入および除去することができる。

圖式 1



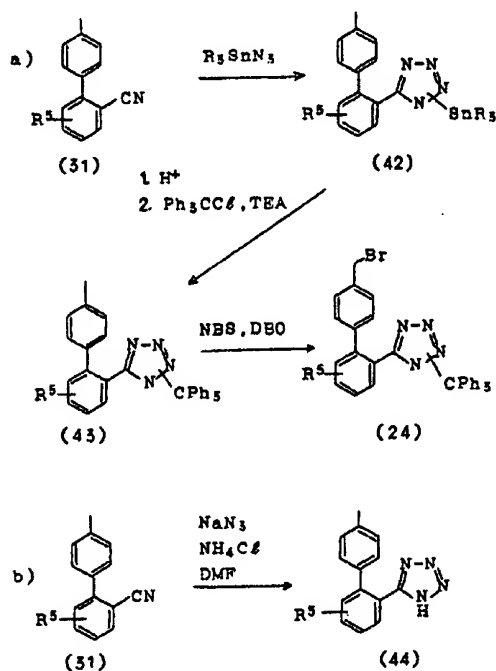
图式 2







図式 7



等: J. Heterocyclic Chem. 23巻633頁(1986年)」。このような構造の化合物の他の製法は、N,N'-ジアシルヒドラジン(49)をアミン(47)と縮合させることによつてまたは(50)のような適当に置換されたアミドラゾンのシクロコンデンセーションによつて達成することもできる[Comp. Het. Chem. 5巻763頁]。

この方法の有用性は、図式9において拡大される。基  $R^1$  および  $R^2$  は、入手性によつてオルトエステル(45, 52)またはアシルヒドラジン(46, 51)部分によつて有せしめることができる。実験的に、はじめにオルトエステルおよびアシルヒドラジンを反応させて1,2,4-オキサジアゾール(53)を生成させる。このものは単離することができる(もし安定ならば)が、通常は反応系内においてアミン(47)(または図式10および11の58または64)と反応さ

非環状プレカーサーからの1,2,4-トリアゾールのより普通のそして明瞭な合成は、N-N結合を形成する相対的困難さ以上のC-NおよびC=N結合を形成する容易さのために、一般にヒドラジン誘導体を使用する[J. B. Palya in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky(Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol 5, p 762]。N-4上に置換分を有する化合物の合成は、図式8に示された方法によつて解決される。遠流温度またはその付近の温度で1~24時間のキシレンまたは低級アルコールの何れかのような適当な溶剤中におけるオルトエステル(45)、アシルヒドラジン(46)およびアミン(47)の緊密な混合物の反応は、1,2,4-トリアゾール(48)を生成する[P. J. Nelson および K. T. Potts: J. Org. Chem. 27巻3243頁(1962年), Y. Kurasawa

せて最終的に(48)を得る。このようにする代りに、オキサジアゾール(53)は、アンモニアで処理することによつて簡単なトリアゾール(54)に変換することができる。この化合物のアルキル化は、N-1およびN-2置換生成物(55)の混合物を与える[K. T. Potts: Chem. Rev. 61巻87頁(1961年), K. Schofield, M. R. Grimmett および B. R. T. Keene: Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles, Cambridge University Press, Cambridge (1976), 81頁]。簡単な1,2,4-トリアゾールのN-4アルキル化は、まれにのみ観察される[M. R. Atkinson および J. B. Palya: J. Chem. Soc. 141(1954)]。このようなN-1およびN-2置換トリアゾールへの他の方法は、(56)およびベンジルヒドラジン(57)の間の反応によつて示される。(56)において、点線は単一結合の存在

または不存在を示し、その結果 ( $R^1COX$ ,  $R^2COX$  および  $NH_2$ ) または ( $R^1CONH_2$  および  $R^2COX$ ) または ( $R^1COX$  および  $R^2CONH_2$ ) または ( $R^1CONHCOR^2$ ) のような反応剤を可能にする。X は、Cl, OH または  $H_2O$  のような適当な除去基を示す。

A= $NHCO$ である化合物に対しては、方法は、より高価に官能化されたベンジルアミン(47)の代りに商業的に入手できる4-ニトロベンジルアミン(58)を利用する。これは、N-4-置換ニトロベンジルトリアゾール(59)を与える。この化合物は、更に前述した方法(図式2)と同様な方法において処理してアミド-結合系(62)および(63)を製造することができる。(59)への他の方法は、図式8に記載した方法でN,N'-ジアシルとドラジン(49)またはアミドラゾン(60)から達成することができる。関連したN-1(2)置換系は、図式9において一般化したように4-

ニトロベンジルプロマイド(24)による(54)のアルキル化によつて行うことができる。

同様に、A= $OCH_2$ である化合物について、図式11は(65)を生成することのできる商業的に入手できる4-メトキシ-または4-ベンジロキシベンジルアミン(64)の使用方を示す。化合物(65)は、脱保護しそして更に前述したように(図式3)官能化することができる。

(45)および(52)のようなオルトエステル(図式12)は、無水の塩化水素の存在下アルコール(普通メタノールまたはエタノール)の添加によつて相当するニトリル(69)から通常製造されるイミデートエステル塩酸塩(70)のアルコールシスによつて一般に入手される[R. H. De Wolfe, Carboxylic Ortho Acid Derivatives: Preparation and Synthetic Applications, Academic Press, New York, pp 1-54]。合成

は、通常2工程からなる方法として行われる。第1の工程は、イミデートエステル塩酸塩(70)の製造および単離である。この級の低級脂肪族化合物は、しばしば、僅かに過剰のアルコール中におけるニトリルの冷却溶液に対する僅かに過剰の無水の塩化水素の添加によつて製造される。次に、エーテル、ベンゼン、クロロホルム、ニトロベンゼンまたは1,4-ジオキサンのような適当な不活性溶剤を加え、得られた混合物を冷却下(60℃)で数時間~1週間放置しそして生成物を吸引濾過により集めそして洗浄して残留溶剤および塩化水素を除去する[S. M. McElvain および J. W. Nelson: J. Amer. Chem. Soc. 64巻1825頁(1942年)、S. W. McElvain および J. P. Schroeder: J. Amer. Chem. Soc. 71巻40頁(1949年)]。これらのイミデートエステル塩酸塩は、過剰のアルコール(一般

に上記に使用したものと同一のもの)とともに6週間まで攪拌することによつてまたはより効果的にはイミデートエステル塩酸塩を5~10倍過剰のアルコールとともにエーテル中で2日間まで還流することによつてオルトエステルに変換する。より高い収量は、イミデートエステルを室温でアルコールおよび石油エーテルの混合物中で攪拌することによつて得ることができる[S. M. McElvain および C. L. Aldridge: J. Am. Chem. Soc. 75巻3987頁(1953年)、同文献80巻3915頁(1958年)]。前述した方法により製造されたオルトエステルは、多数の配列の官能基、例えば脂肪族基、アケニル、アルキニル、芳香族基、ハロゲン、エーテル、エステル、アミノ、ニトロ、チオ(種々な酸化状態における)、アミドまたはウレタン基をとり入れることができる。通常使用されることが少

ない他の方法は、トリハロメチル化合物(71)または $\alpha$ -ハロエーテルの電気分解からなる。この方法は、 $\alpha$ -水素を有していないハライドに限定されそして一般にトリアルキルオルトペンゾートの合成に適用できる [H. Kevart および M. B. Price : J. Amer. Chem. Soc. 82 巻 5123 頁 (1960 年)、R. A. McDonald および R. S. Krueger : J. Org. Chem. 31 巻 488 頁 (1966 年)]。

アシルヒドラジン (46, 51) は、0℃～微流の温度で 1～18 時間アルコール、アセトニトリル、DMF またはピロリンのような適当な溶剤中で相当するエステル (72,  $X=OR$ ) をヒドラジン (またはヒドラジン水和物) と反応させることによつて確的な方法で製造することができる (図式 13)。関連した酸 ( $X=OH$ )、無水物 ( $X=OCOR$ )、アミド ( $X=NH_2$ ) または酸ハライド ( $X=Cl, Br$ ) もま

た使用することができるけれども、一般に  $N,N$ -ジアシルヒドラジン (49) の製造に対して反応性の酸誘導体 (例えば酸ハライド) が使用される。但し、大なるサイズの  $R^{1(2)}$  基を比較的小なる反応性化合物に導く場合は除く。

対称的な  $N,N$ -ジアシルヒドラジン (49) は、アシルハライド (72,  $X=Cl, Br$ ) 2 当量をヒドラジンと反応させることによつてまたはこのようにする代りに相当するモノアシルヒドラジンの酸化によつてもつともよく製造される。混合  $N,N$ -ジアシルヒドラジン (49) は、はじめにモノアシルヒドラジン (46, 51) を製造し次いで適当なアシルハライド (72,  $X=Cl, Br$ ) と反応させる 2 工程からなる方法によつて得られる。

ベンジルヒドラジン (57, 77) は、図式 14 の式 (b) に示されているようにアンモニアの代りにベンジルアミン (76) を使用しそしてこれらをク

ロールアミンまたはヒドロキシルアミン- $\alpha$ -スルホン酸でアミノ化することによりヒドラジンに対するラーシュ法の変形法によつて製造することができる [W. W. Schienl : Aldrichimica Acta 13 巻 35 頁 (1980 年)]。アルキルヒドラジンは、また、ハロゲン化アルキルまたは硫酸アルキルから製造された。ポリアルキル化の傾向があるけれども、モノアルキル化は尚ほつた基 (例えばベンジル, 24) によつてまたは大過剰のヒドラジンの使用によつて有利にされる [B. N. Kast 等 : Zh. Obshch Khim 35 巻 867 頁 (1963 年)、C. A. 59 巻 8724e 頁 (1963 年)]。

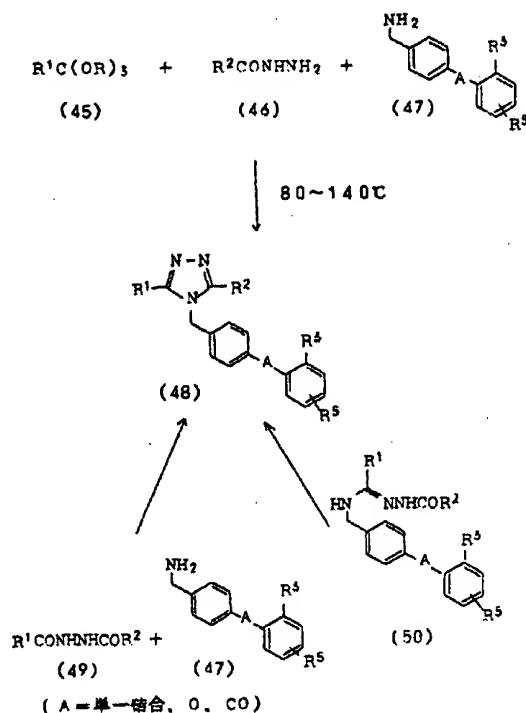
ベンジルアミン (76) は、種々な方法によつて製造することができる。通常の方法の若干は、図式 14 の式 (a) に示される通りである。もつとも直接的な方法であるハライドのアミノリシス

は、しばしば、第 2 級、第 3 級および第 4 級アミンの形成を伴う [J. Amer. Chem. Soc. 54 巻 1499, 3441 頁 (1932 年)]。

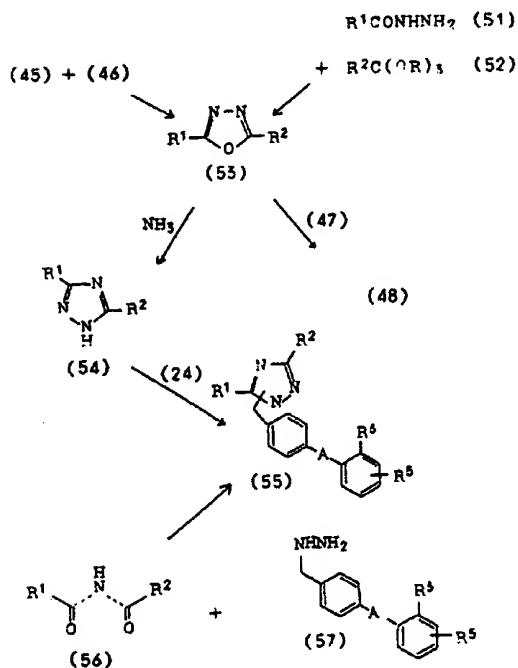
より有効な方法は、接触還元、水素化物試薬、トリフェニルホスフィンまたは塩化第一錫による相当するベンジリアジド (25) の還元からなる [S. N. Maiti 等 : Tetrahedron Letters 1423 頁 (1986 年)]。カリウム (またはナトリウム) フタルイミドとベンジルハライドとの反応次いで中間体  $N$ -ベンジルフタルイミド (73) の加水分解またはヒドラジノリシスは、第 1 級アミンのGabriel合成を構成しそして許容し得る広範な官能基および両工程に対する条件の緩和性の見地から高度に好ましい [M. S. Gibson および R. W. Bradshaw : Angew. Chem. Int. Ed. Engl 7 巻 919 頁 (1968 年)]。ニツケル触媒を使用したアンモニアおよび水素によるベンズ

アルデヒド(75)の還元的アミノ化は、他の普通の方法である[Organic Reactions 4巻174頁(1948年)]。金属水素化物または接触水素添加によるベンズニトリル(74)の還元もまた普通にされる[J. Chem. Soc. 426頁(1942年)、J. Amer. Chem. Soc. 82巻681、2386頁(1960年)、Organic Reactions 6巻469頁(1951年)]。(76)への中間体(24)、(74)および(75)の変換に対して他の試薬が使用された[J. T. Harrison および S. Harrison: Compendium of Organic Synthetic Methods, John Wiley and Sons, New York, Vol 1-5 (1971~1984)]。

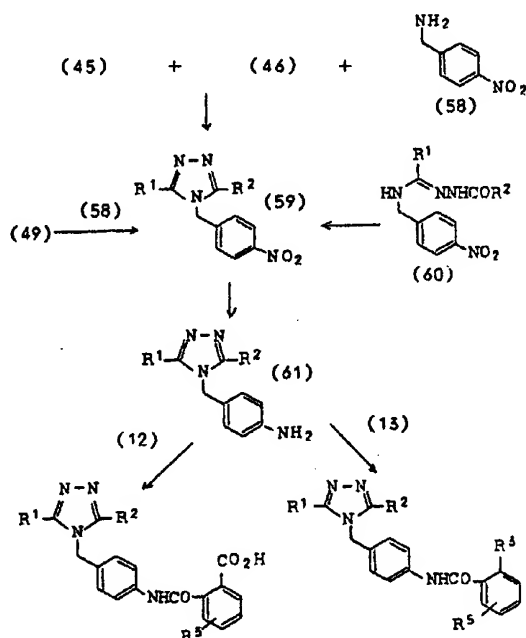
図式 8



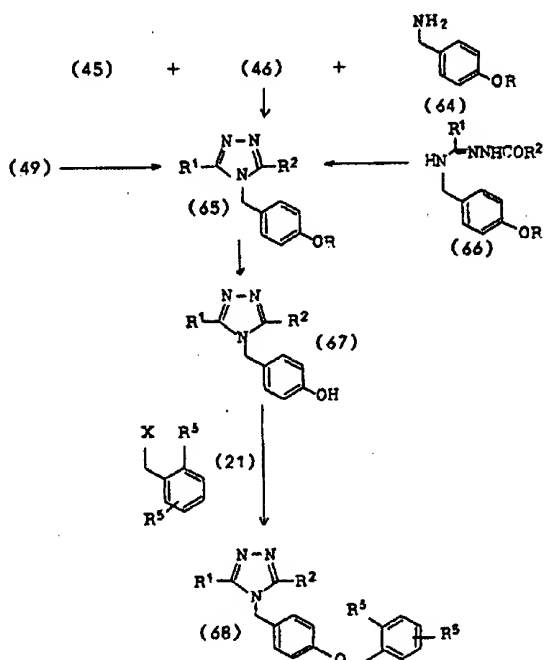
図式 9



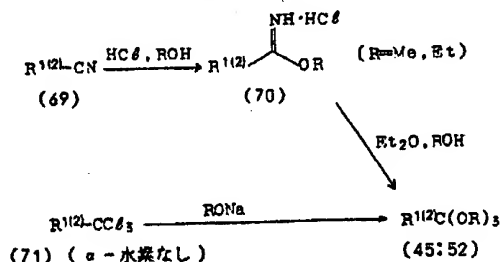
図式 10



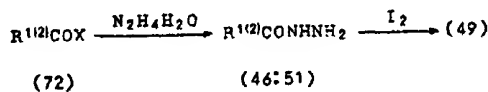
図式 11



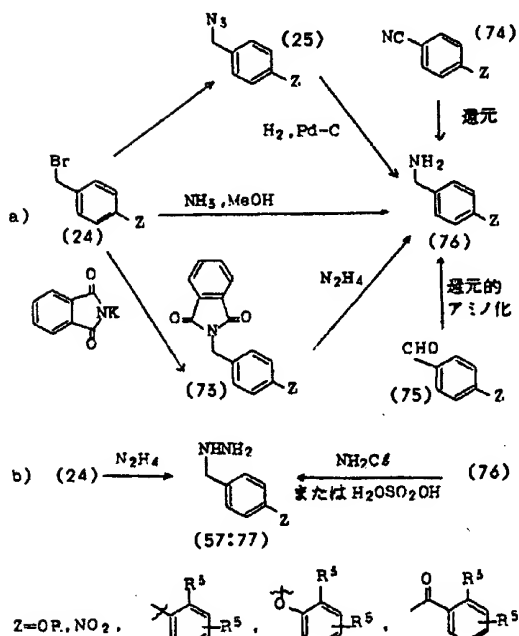
図式 12



図式 13



図式 14



ピラゾールへの一般的且つ有用な方法は、式 80 のピラゾールについて図式 15 に示されたように 1,3-ジ官能化合物（普通ジカルボニル）をヒドラジンまたはその誘導体と縮合させることからなる [O. Corpeau および J. Elguerv: Bull. Soc. Chim. Fr. 2717 頁 (1970 年)]。まれに、N-N 結合が閉環の最後の工程であるピラゾールが製造された (J. Elguerv: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, S. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York, Vol 5 (1984), p 274, J. Barluenga: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2275 (1983))。例えば A=NHCO または OCH<sub>2</sub> である場合、式 84 および 87 の化合物は、トリアゾール系に対して説明したように (図式 2 および 3)、それぞれ図式 16 および 17 に示したようにニトロベンジル (81) およびアルコキシベンジル (85)

中間体を経て構成される。

1,3-ジカルボニル化合物とヒドラジン水和物またはベンジルヒドラジン誘導体との縮合は、一般に低級アルコール、エーテルまたはTHFのような適当な溶剤中で0～還流温度で1～18時間2つの成分を混合することによつて実施される。

ピラゾール(79)のアルキル化は、トリアゾール系に対して説明したように、0℃～室温でのDMFまたはDMSOのような極性溶剤中における予め形成されたナトリウム(またはカリウム)ピラゾール塩と適当に置換されたベンジルハライド(5)との反応によつてまたは重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような酸捕捉剤および同様な溶剤中における遊離ピラゾール(79)と(5)との反応によつて実施することができる。

何れの方法においても、様々な比のN-1お

よびN-2置換ピラゾール(80, 81または85)の混合物が一般に得られる。これらは、従来のクロマトグラフィー法によつて分離することができる。

1,3-ジカルボニル化合物の合成は、文献中におけるかなりな注意が必要でありそして本発明において重要な1,3-ジケトン(78)に対する主たる方法の大部分は、図式18によつて示される通りである。

30～70%の効率をもつて0℃～還流温度で4～18時間アルコール、DMF、DMSOまたはベンゼンのような適当な溶剤中でナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドのような塩基を使用してエステル(72, X=OR)をメチルケトン(88)と反応させることができる[J. M. Sprague, L. J. Beckham および H. Adkins : J. Amer. Chem. Soc. 56巻2665頁

(1934年)]。n-BuLiによるヒドラジン(89)の金属化次いでカルボン酸クロライド(72, X=Cl)との反応そして次の加水分解は、78を与える[D. Enders および P. Wenster : Tetrahedron Lett. 2853頁(1978年)]。非-求核メシチルリチウムによる88の金属化次いでアシル化もまた78を与える[A. K. Beck, M. S. Hoelstein および D. Seebach : Tetrahedron Lett. 1187頁(1977年)、D. Seebach : Tetrahedron Lett. 4839頁(1976年)]。

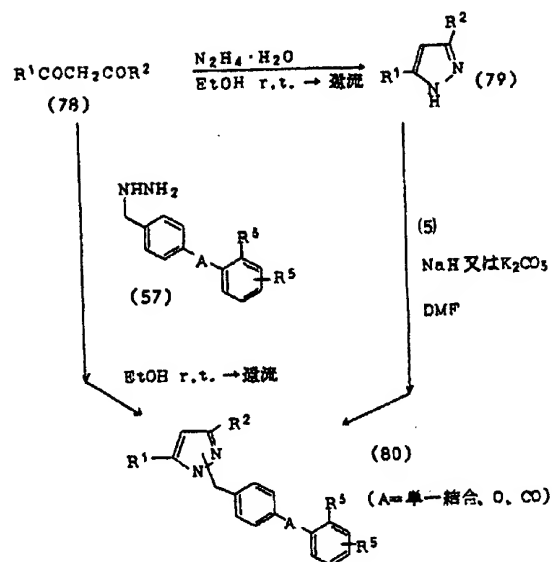
図式18の式(i)に示されるように、 $\beta$ -ケトカルボン酸クロライドに対するグリニヤール試薬の付加は低温度でモノ付加に限定して78を与えることができる[C. D. Hurd および G. D. Kelso : J. Amer. Chem. Soc. 62巻1548頁(1940年)、F. Sato, M. Trone, K. Oyuro および M. Sato : Tetrahedron Lett. 4303頁

(1979年)]。リチウムジアルキル銅試薬( $R_2CuLi$ )もまた使用された[Luong-Thi および Riviero : J. Organomet. Chem. 77, C52(1974)]。同様に、 $\beta$ -ケトエステル(91)のモノアニオンに対するアルキルリチウム試薬( $R^2Li$ )の付加も、また、1,3-ジケトンを与える[S. N. Huckin および L. Weiler : Can. J. Chem. 52巻1379頁(1974年)]。

エシエンモサーは、ケトチオエステル(92)とトリブチルホスフィン、トリエチルアミンおよびリチウムパークロレートとの硫黄押出反応による $\beta$ -ジケトンの合成を証明した[B. Eschenmoser : Helv. Chim. Acta. 54巻710頁(1971年)]。

$Pd^0$ により接触された $\beta$ -ジケトン(78)への $\alpha,\beta$ -エポキシケトン(93)の転位が報告されている[R. Noyori : J. Amer. Chem. Soc. 102

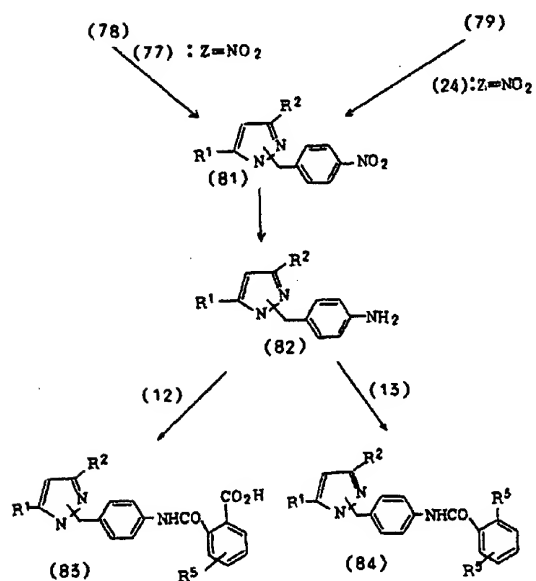
図式 15



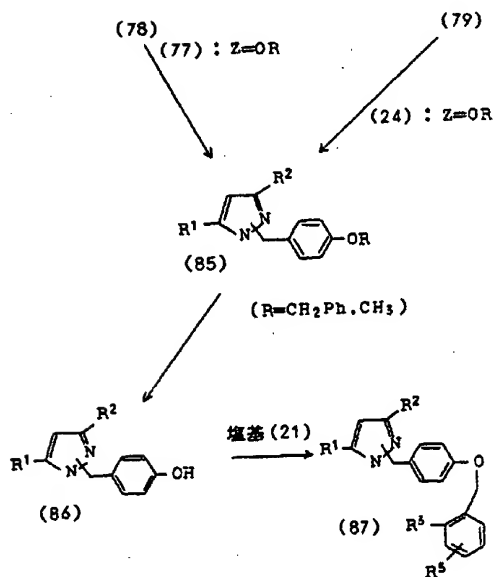
2095頁(1980年)]。

カルボン酸(94)およびトリフルオロ酢酸無水物から入手できる95のような混合無水物はアルキル(1)をアシル化してβ-ジケトン(97)のエノールトリフルオロアセテートを生成することが判つた。メタノールで還流することによるエステル交換は、β-ジケトン(78)を遊離する[A. L. Henne および J. M. Tedder : J. Chem. Soc. 3628頁(1955年)]。

図式 16

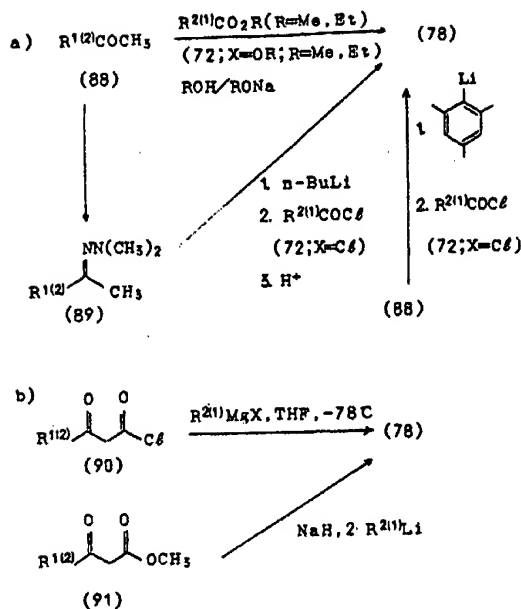
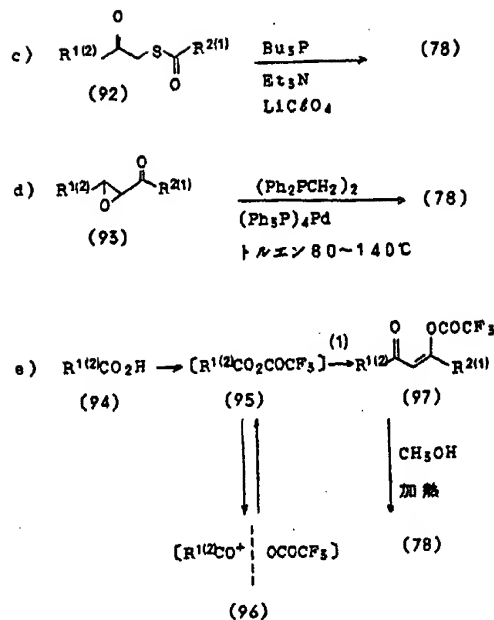


図式 17





図式 18

図式 18  
(つづき)

ピロールに対する合成方法は、大部分の他の複素環式化合物より文献中における広範囲な注意が必要でありそして多数の製造方法が発表されている[R. J. Sundberg: "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol 4, p705, *Synthesis*, 1946 281]。以下の説明は、本発明の一般的範囲内のピロールの合成に対するもつとも普通の且つ信頼できる方法に制限される。

1,4-ジカルボニル化合物とアンモニア、第1級アミンまたは関連する化合物との逐次的縮合[パール-クノール反応(Paal-Knorr reaction)]は、もつとも一般的且つ広く適用できるピロール合成の一つの方法である[R. A. Jones および G. P. Bean: "The Chemistry of Pyrroles", Academic Press, London, 1977,

p77~81]。この方法の一般性は、主として図式19により示されるようなジカルボニルプレカーターの入手性によつて決定される。硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、アルミナまた四塩化チタンのような酸媒を使用してベンゼン、トルエンまたは塩化メチレンのような溶剤中でこのようなジケトンアンモニアまたはアミンとともに加熱することによつて、99のようなピロールを製造することができる。適当なアリールメチルアミン(図式14, 76)を選定することによつて、初期に記載した方法(図式1~3)を使用して終局的に種々なA-結合を十分に製造されたピロール(100)に組み込むことができる。このようにする代りに、前述した条件下(図式1, 9または15)で置換されたピロール(99a)をベンジルハライド(24)でアルキル化して同じ100を与えることができる。

塩化第一銅の存在下におけるアミンによるジイン(101)の環化が報告されている(図式20、式(a))が、ジインは通常アルキンの酸化的結合により製造されるために、この方法は一般に対称置換ピロールの製造に制限される(K. R. Schulte, J. Reish および H. Walker : Chem. Ber. 98 (1965), A. J. Chalk : Tetrahedron Lett. 5487 (1972))。

フラン(103)は、アミンによる処理によつて直接ピロールに変換されるけれども、必要な過熱な条件(400°C /  $\text{As}_2\text{O}_3$ )は、その一般性を排除する。2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン(105)は、普通、フラン(または1,4-ジカルボニル)均等物として使用されそして脂肪族または芳香族アミン(および弱求核性スルホンアミドとさえ)と容易に反応して図式20の式(b)に示されるようにピロールを与える(J. W.

F. Wasley および K. Chan : Synth. Commun. 3巻303頁(1973年))。商業的に入手できる2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン(105) ( $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ )は一般に1-置換ピロールの製造に制限されるけれども、より高度に置換された系は、図式20の式(b)により示されるように、より高度に置換された2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン(105)への適当なフラン(103)の3工程からなるアルコールシスによつて得ることが出来る(N. L. Weinberg および H. R. Weinberg : Chem. Rev. 68巻449頁(1968年), N. Elming : Adv. Org. Chem. 2巻67頁(1960年))。

図式21の式(a)において示されるように、ハンツシュ合成によつて、図式21の式(a)において示されるように、アンモニアまたは第1級アミンの存在下において $\alpha$ -ハロケトン(106)お

よび $\beta$ -ケトエステル(107)を縮合させて(108)のようなピロールを得る(A. Hantzsch : Chem. Ber. 23巻1474頁(1980年), D. C. von Beelen, J. Walters および S. von der Gen : Rec. Trav. Chim. 98巻437頁(1979年))。数年にわたり報告された変形法の中で、容易に入手できる $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドまたはニトロアルケンによる(106)の置換は、この重要な方法の有用性および一般性を拡大した(D. M. McKinnon : Can. J. Chem. 43巻2628頁(1965年), H. George および H. J. Roth : Arch. Pharm. 307巻699頁(1974年), C. A. Grok および K. Camenisch : Helv. Chem. Acta. 36巻49頁(1953年))。

密接に関連したクノール縮合は、アミノカルボニル化合物(またはそれらのプレカーサー)とカルボニル(またはジカルボニル)化合物と

の間の反応からなる(J. M. Patterson : Synthesis 282頁(1976年))。2,3-または2,5-ジ置換ピロール(111および114)を製造する代表的な方法は、図式21の式(b)および(c)により示される[1970年の藤沢薬品工業の海野等の日本特許7018653(C. A. 73巻77039頁(1970年)), K. Tanaka, K. Kariyone, S. Umino : Chem. Pharm. Bull. (TOKYO) 17巻611頁(1969年)]。

適当に官能化されたピロールを製造することは、一般式Iのピロールを製造するための他の方法である。メチル(またはエチル)5-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボキシレート(119)は、本発明において請求されたピロールに関して特に有用な中間体でありそして図式22の式(a)によつて示されるような多数の方法によつて製造された(W. A. Davies, A. R. Pinder

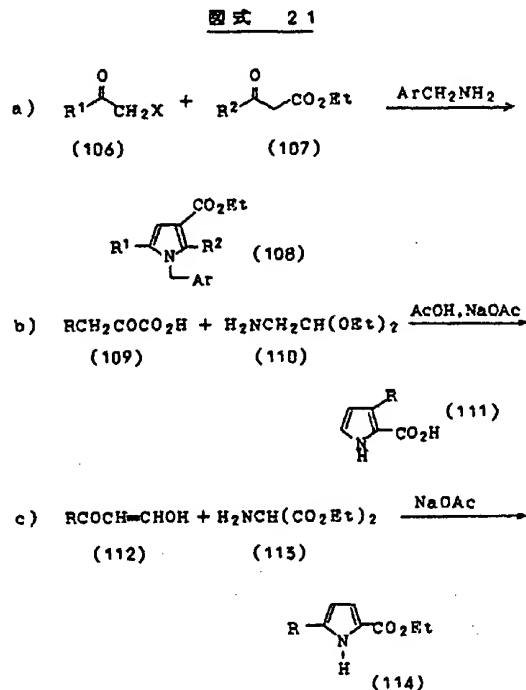
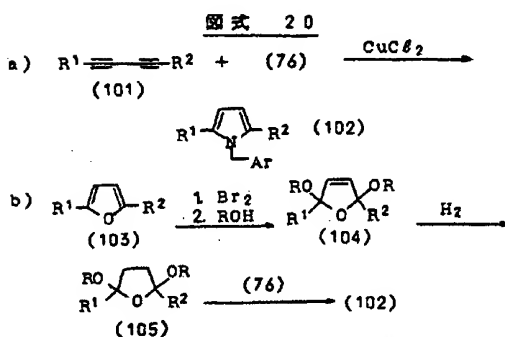
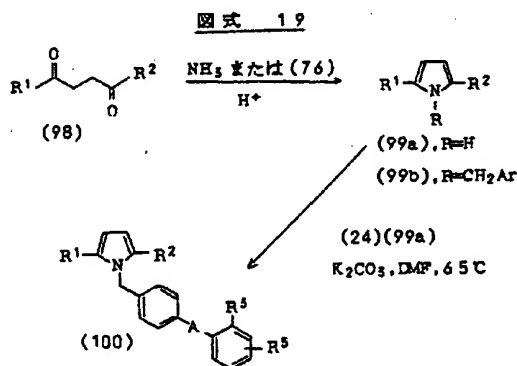
および I. O. Morris : *Tetrahedron* 18巻405頁(1962年)、*Org. Syn.* 36巻74頁、*Org. Syn.* 51巻】。

ごく最近、ウルリッヒは、図式22の式(b)によつて示されるように、ビニログ(vinyllogous)のN,N-ジメチルホルムアミド誘導体として3-(N,N-ジメチルアミノ)アクロレイン(121)を使用することによつて(122)のようなビニログの系を包含するようにピロールのビルスマイヤー-ハックホルミル化(Vilsmeier-Haack formylation)を拡大した[F. W. Ullrich および R. Breitmaier : *Synthesis* 641頁(1983年)、W. Heinz 等 : *Tetrahedron* 42巻3753(1986年)]。

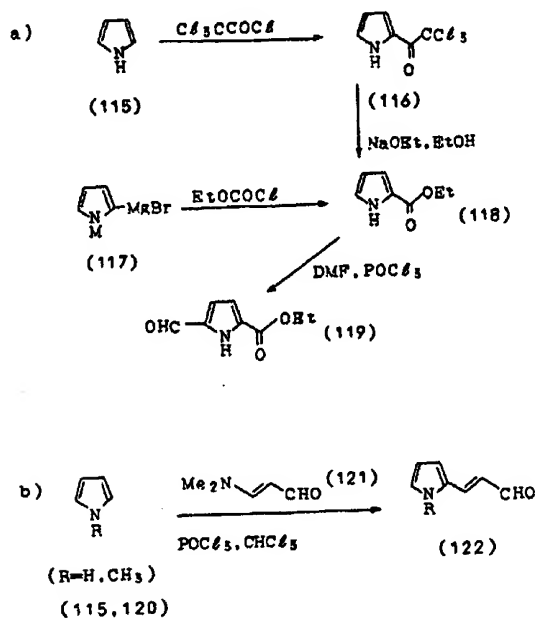
本発明において請求されたピロールに対して特に魅力のある方法が最近報告された。それによつて、図式23に示されるように、6-ジメ

チルアミノ-1-アザフルベンダイマー(125)のリチウム化次いで適当な求電子体による処理および次の加水分解は、5-置換ピロール-2-カルキクスアルデヒド(99a, R<sub>2</sub>=CHO)を与える[J. M. Muchowski および P. Hess : *Tetrahedron Lett.* 29巻777頁(1988年)]。

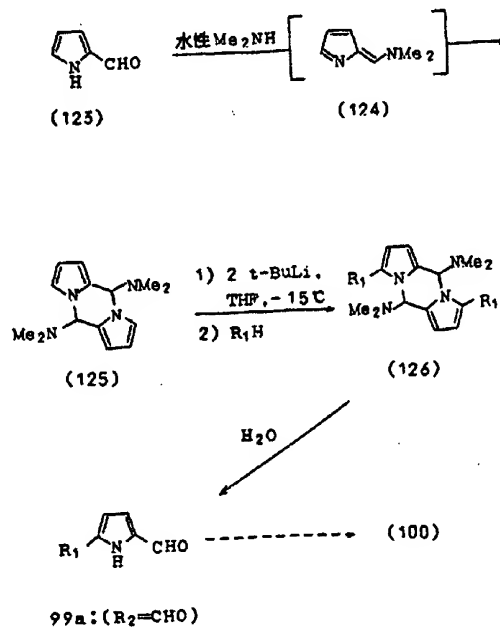
図式25aは、一般に、適当なベンジルハライドによるN-アルキル化(初期に図式1、9または15に説明したような)次いで当業者知られている方法を使用したペンダント基の標準操作によつて一般式1のピロール(100)を製造することのできる方法を説明する。



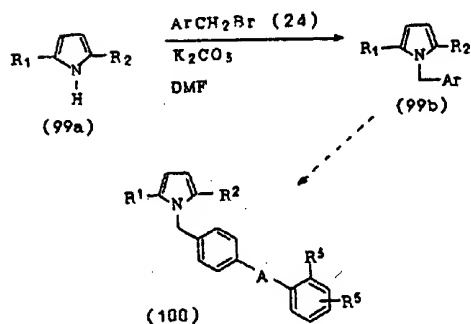
図式 22



図式 23



図式 23a



本発明の化合物の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の特殊な官能基を製造する一般的方法について説明する。

前述した如く、有機合成の技術に精通せし者に理解されるように、存在すべての官能性は企図された化学的変換と矛盾しないものでなければならぬ。

図式 24 の式(a)に示されるように、R<sup>1</sup> または

R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OH であるベンジル複素環式化合物(125)は、当業者知られている種々な方法によつて、相当するハライド、メシレートまたはトシレートに変換することができる。好適には、アルコール(125)は、20℃乃至溶剤の沸点温度で不活性溶剤中で塩化チオニルを使用してクロライド(126)に変換される。

クロライド(126)は、種々な求核体によつて置換することができる。例えば、20~100℃の温度でDMSO中で過剰のシアニ化ナトリウムを使用してシアノメチル誘導体(127)を形成させることができる。これらのニトリル(127)は、強酸またはアルカリで処理することによつて加水分解してカルボン酸(128)にすることができる。好適には、沸点温度で2~96時間の濃水性塩酸/水酢酸の1:1(v/v)混合物による処理またはエタノールまたはエチレングリコールのよ

うなアルコール溶剤中20℃乃至還流温度の温度で2~96時間の1N水酸化ナトリウムによる処理を、使用することができる。このようにする代りに、ニトリル基は、はじめに硫酸中で攪拌してアミドを形成させ次いで酸性または塩基性加水分解することにより2工程で加水分解してカルボン酸(128)を得ることができる。

これらのカルボン酸(128)は、標準法を使用して、例えば塩化水系または同様な触媒を含有する適当な不活性溶剤中でカルボン酸(128)をアルコールと一緒に攪拌することによって、または、はじめにカルボン酸(128)を塩化チオニルまたは塩化オキサリルで相当する酸クロライドに変換し次いで適当なアルコールで処理することによってエステル化してエステル(129)を得ることができる。カルボン酸(128)は、また、 $\text{LiAlH}_4$ または $\text{B}_2\text{H}_6$ のような還元剤を使用して

ルボジイミドと反応させることによってアシル化することができる。場合によってはDMAPの触媒量を含有するピリジン中のカルボン酸無水物の溶液で20~100℃の温度で2~48時間125または130を処理することが、好適な方法である。

エーテル(132)は、図式24の式(c)において示されるように、DMFまたはDMSOのような溶剤中で(125)をカリウムt-ブトキシドまたは水素化ナトリウムで処理し次いで $\text{R}^4\text{L}$ (式中Lはハロゲン、メシレートまたはトシレート基である)で25℃で1~20時間処理することによってアルコール(125)から製造することができる。このようにする代りに、溶剤としての $\text{R}^4\text{OH}$ 中またはDMFのような極性溶剤中で25℃で2~10時間クロライド(126)を $\text{R}^4\text{OM}$ (式中Mはナトリウムまたはカリウムである)1~3当量

還元して相当するヒドロキシメチル化合物(130)を得ることができ、結果として方法(125)~(130)の全体の同族体化を構成することができる。

アルコール誘導体(125または130)は、種々な操作によつてアシル化してエステル(131)を得ることができる。図式24の式(b)によつて示されるように、アシル化は、ピリジンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下においてジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのような適当な溶剤中でアシルハライドまたは無水物1~3当量を使用して達成することができる。このようにする代りに、このようなアルコール(125、130)は、A. Hasmer [*Tetrahedron Lett.* 46巻4475頁(1978年)]によつて記載されている操作によつて、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の触媒量の存在下においてカルボン酸およびジシクロヘキシルカ

で処理することによつてもエーテル(132)を得ることができる。このようなエーテル(132)は、また、例えば塩酸または硫酸のような無機酸を含有する $\text{R}^4\text{OH}$ 中で60~160℃で3~15時間(125)を加熱することによつて得ることもできる。

図式24の式(d)によつて示されるように、アミド(133)は、当業者に知られているまたは前述した(図式2)種々な方法によつて、カルボン酸(128)から製造することができる。

図式25の式(a)は、アンモニアによる置換によつて、Gabriel合成によつてまたはナトリウムアジドによる置換次いで初期(図式14)に記載したような還元によつてアミン(134)をクロライド(126)から得ることのできる方法を示す。同族体(134)に対する方法は、例えば $\text{LiAlH}_4$ のような金属水素化物または接触水素系

加によるニトリル(127)の還元によつて達成される。このようなアミン(134)は、当業者に知られている標準操作を使用してスルホンアミド(135)およびカルバメート(136)に変換することができる。

図式25の式(b)は、アルキルメルカプタンのナトリウムまたはカリウム塩による置換によるクロライド(126)からのチオエーテル(137)の製造を示す。スルフィド(137)は、種々な酸化剤例えば過酸化水素、過次素酸ナトリウム、次亜塩素酸ヒューブテル、過硼酸ナトリウムまたはペオキシカルボン酸で酸化して相当するスルホキシドおよびスルホン誘導体(138)にすることができる[S. Palai: The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, pt. 1, pp 539~608, Wiley, New York (1980)]。

硫黄の他の導入は、図式25の式(c)において

26巻3392頁(1961年)]。好適には、テトラゾールは、図式7に前述したように、適当に置換されたニトリルに対するトリアルキル錫またはトリアリール錫アジドの2,3-双極性シクロアデクションによつて製造される。

図式26の式(a)によつて示されるように、(125)のヒドロキシメチル基は、二酸化マンガンまたは硝酸アンモニウム第二セリウムのようなおだやかな酸化剤を使用して相当するアルデヒド(144)に酸化することができる。このようなアルデヒドは、ウィテツヒおよびウィテツヒーホルナー-エモンズ反応による典型的な鎖延長にうけしめて直接146のようなアルケニル化合物を得るかまたはグリニヤールおよびリチウム試薬と反応させてアルコール(145)を得ることができる。これらのアルコールは、標準法を使用して例えばはじめにこのようなアルコール

示されるように、139のヒドロキシル基をチオール酢酸誘導体(141)に変換し[J. Y. Gauthier: Tetrahedron Lett., 15(1986)]そして次に加水分解によつてメルカプタン(142)に変換することによつて達成することができる。

また、図式25の式(c)において示されるように、DASTのような種々な弗素化剤によつてヒドロキシル基をその相当するフルオロ化合物(140)に変換することができる。

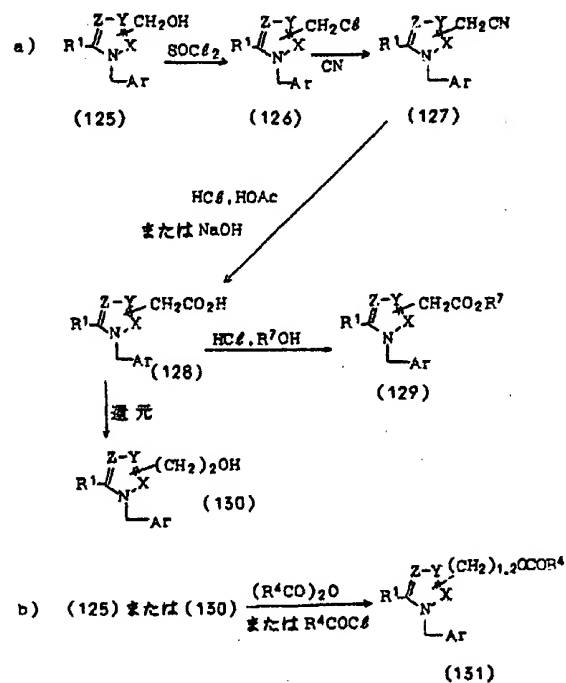
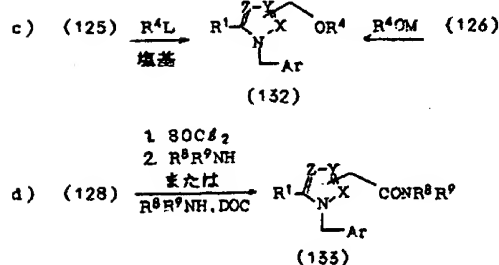
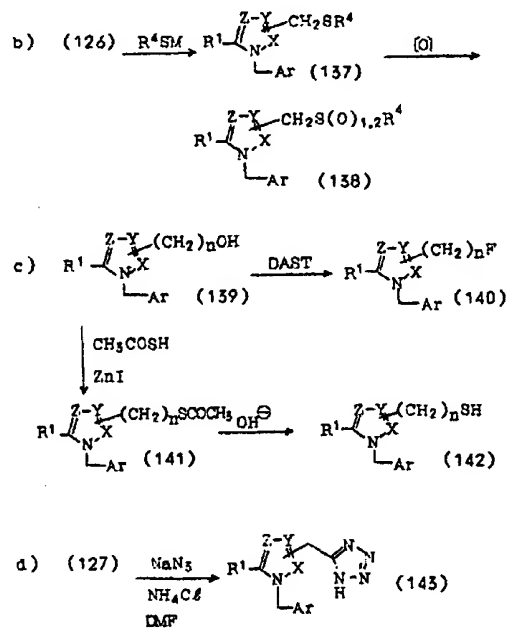
図式25の式(d)によつて示されるように、ニトリル(127)は、ヒドラゾ酸を使用する種々な方法によつて相当するテトラゾール誘導体(143)に変換することができる。例えば、ニトリルを30℃と遠流温度との間の温度で1~10日間DMF中でナトリウムアジドおよび塩化アンモニウムと一緒に加熱することができる[J. P. Hurwitz および A. J. Tomson: J. Org. Chem.

(145)を相当するメシレート、トシレートまたはハライド誘導体に変換し次いでDBU、トリエチルアミンまたはカリウムヒューブトキシドのような適当な塩基を使用して除去することにより脱水にうけしめて相当するアルケニル化合物(146)にすることができる。

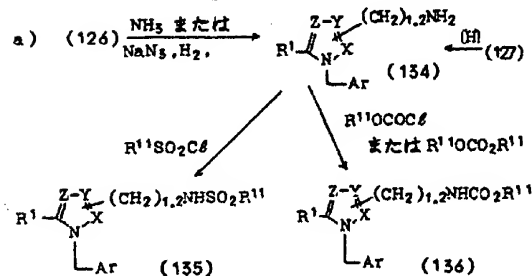
アルケニル-置換複素環式化合物への他の方法は、図式26の式(b)について示されるように、相当するアルキル-複素環式化合物(147)によつて達成される。四塩化炭素のような不活性溶剤中においてN-プロモサクシニミドの存在下で25℃で1~4時間UV-照射することによりフリーラジカル臭素化によつて、プロマイド(148)が得られる。これらの中間体(148)をDBU、トリエチルアミンまたはカリウムヒューブトキシドのような適当な塩基で処理すると、(主としてまたはもつぱら)トランスアルケニル複

炭環式化合物 (149) が得られる。相当するシス-アルゲニル誘導体 (151) は、前述したようにして (146 に対して) または四酸化オスミウムおよび過炭酸ナトリウムによる酸化の分裂によりアルデヒド (150) を得、次いでウィテツヒ化学によつてトランス-アルゲニル化合物 (149) から製造することができる。

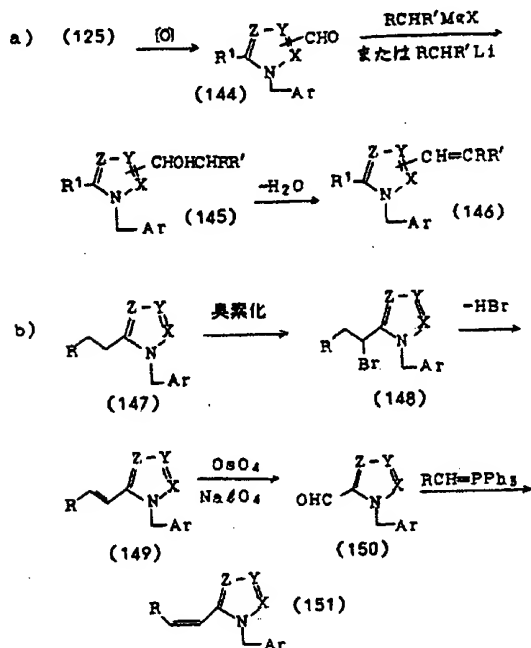
図式 24


図式 24  
(つづき)

図式 25  
(つづき)


図式 25



図式 26



使用した。NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.9 ~ 7.2 (m, 8H), 4.57 (s, 2H) および 3.60 (s, 3H)。

B 部: 4-および5-ブチル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール

メチル 4'-アジドメチルビフェニル-2-カルボキシレート (2.0g, 9.7ミリモル) および 1-ヘキサシン (10ml) の溶液を、2日間還流 (70 ~ 71°C) する。真空濃縮して黄色の油状残留物を得る。このものから中性アルミナ (150g, 活性度 I, 2.0g RtOAc / ヘキサシン) を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって2つの異性体を単離することができる。

4-異性体 (高  $R_f$ ) 0.58g および 5-異性体 (低  $R_f$ ) 0.47g を単離した。NMR (4-異性体, 200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.86 ~ 7.20 (m, 9H), 5.55 (s, 2H), 5.65 (s, 3H), 2.72 (t, J=7Hz,

本発明の化合物およびこれらの化合物の製造を、更に以下の実施例によつて説明するが、本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1

A 部: メチル 4'-アジドメチルビフェニル-2-カルボキシレート

DMP (40ml) 中のメチル 4'-プロモメチルビフェニル-2-カルボキシレート (5.0g, 16.4ミリモル) の溶液に、ナトリウムアジド (2.7g, 41ミリモル) を加える。混合物を室温で一晩撹拌し、伊過しそして伊液を水と酢酸エチル (100ml) の間に分配する。水性相を酢酸エチル (100ml) で1回以上抽出しそして合した有機相を水 (5×100ml) および飽和水性塩化ナトリウム (100ml) で洗滌し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、伊過し次に濃縮して油状残留物 (3.9g) を得る。このものを更に精製することなしに次の反応に

2H), 1.69 ~ 1.61 (m, 2H), 1.45 ~ 1.26 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H)。NMR (5-異性体, 200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) 272 ppm における三重線が 2.54 ppm にシフトした以外は 4-異性体と同一である。

C 部: 4-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール

メタノール (20ml) 中の 4-ブチル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール 480mg (1.37ミリモル) の溶液に、4N NaOH (20ml) を加える。得られたスラリーを、還流しながら、2 ~ 6時間 (均質の溶液が得られるまで) 撹拌する。メタノールを回転蒸発によつて除去しそして残留物を水で 35ml の容量にうすめる。稀 HCl で pH 4 にして粘糊な沈殿を得、これを酢酸エチル



中に抽出し、有機層を $\text{Mx80}_4$ 上で乾燥し、伊過し次に濃縮して白色の固体438mgを得る。融点90~95℃。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$ : 7.93 ~ 7.24 (m, 9H), 5.52 (s, 2H), 2.69 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.67~1.59 (m, 2H), 1.42~1.37 (m, 2H), 0.92 (t,  $J=7$  Hz, 3H)。

#### 実施例 2

5-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール

実施例1のC部の操作を使用して5-ブチル-1-[(2'-カルボキシメチルビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール(458mg, 1.3ミリモル)から標記化合物363mgを得た。融点50~56℃。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.96~7.13 (m, 9H), 5.53 (s, 2H), 2.52 (t,  $J=7$  Hz, 2H), 1.60

これらの化合物は、実施例1のB部の操作によつて製造される。4'-アジドメチル-2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル(4.5g, 8.7ミリモル)から、粗製異性体5.4gを得、これをシリカゲル(300g, 50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /ヘキサン)上のクロマトグラフィーにより精製した。

4-ブチル異性体1.81gを得た。NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 8.0~6.87 (m, 24H), 5.35 (s, 2H), 2.60 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.59~1.51 (m, 2H), 1.38~1.27 (m, 2H), 0.89 (t,  $J=7$  Hz, 3H)。

また、5-ブチル異性体1.49gが得られた。芳香族領域における分裂パターンの小さな変化および2.40 ppmへの2.60 ppmにおける三重線のシフトを除いて殆んど同一のNMRを示す。  
C部: 4-ブチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イル)

~1.45 (m, 2H), 1.40~1.25 (m, 2H), 0.85 (t,  $J=7$  Hz, 3H)。

#### 実施例 3

A部: 4'-アジドメチル-2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル

この化合物は、実施例1のA部の操作によつて製造される。4'-ブromoメチル-2-(1-トリフエニルメチル-2-テトラゾール-5-イル)ビフェニル(5.0g, 9ミリモル)から、白色の固体として標記化合物4.5gを得た。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.93~6.88 (m, 23H), 4.24 (s, 2H)。

B部: 4-および5-ブチル-1-[(2'-(1-トリフエニルメチル-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール

メチル]-1,2,3-トリアゾール

水(15ml)中の4-ブチル-1-[(2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール(1.45g, 2.4ミリモル)のスラリーに、水中のトリフルオロ酢酸の溶液(1/1, 30ml)を数分にわたり滴加する。スラリーを更に30分攪拌しそして4N NaOH(50ml)でアルカリ性にする。混合物を、エーテル(100ml)で2回抽出しそして水性相を4N HClでpH4に酸性化して白色沈殿を得、これを吸引伊過し、水およびヘキサンで洗滌し次に真空乾燥して白色の固体7.54g(8.7%)を得る。NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.91~7.00 (m, 9H), 5.40 (s, 2H), 2.53 (t,  $J=7$  Hz, 2H), 1.56~1.48 (m, 2H), 1.33~1.22 (m, 2H), 0.86 (t,  $J=7$  Hz, 3H)。

#### 実施例 4

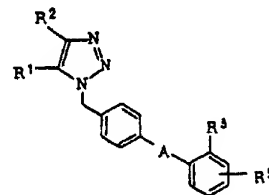
5-ブチル-1-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール

この化合物は、実施例3のC部の同じ操作を使用することによつて得られる。

この場合において、水性相の酸性化はゴム状の沈殿を与える。このものを酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊過し次に濃縮して白色の固体として標記化合物を得る。5-ブチル-1-[2-(1-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル-メチル]-1,2,3-トリアゾール(1.4g、2.3ミリモル)から、標記化合物600mg(71%)を得た。NMR(200 MHz、CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>OD、TMS) δ: 7.78~7.06 (m, 9H), 5.47 (s, 2H), 2.60~2.52 (t, J=8 Hz, 2H), 1.65~1.50 (m, 2H), 1.41~1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)。

第1表に示した1,2,3-トリアゾールは、実施例1~4の操作によりまたは本明細書において前述した操作により製造したまたは製造することのできた本発明の化合物の実施例である。

第1表 1,2,3-トリアゾール



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(C)
1	H	n-ブチル	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	90~95
2	n-ブチル	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	50~56
3	H	n-ブチル	CN <sub>4</sub> H	H	単一結合	133~136
4	n-ブチル	H	CN <sub>4</sub> H	H	単一結合 (無定形)	
5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第1表 1,2,3-トリアゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (C)
7	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
8	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
9	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
10	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
11	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
12	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
13	H	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub>	
14	CH=CHCH <sub>3</sub>	H	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub>	
15	H	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub>	
16	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub>	
17	H	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	単一結合	
18	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	単一結合	
19	H	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	単一結合	
20	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	単一結合	
21	H	C≡CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	O	
22	C≡CCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	O	
23	H	C≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	O	
24	C≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	O	
25	H	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	O	
26	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	O	
27	H	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	O	
28	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	O	
29	H	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
30	CH <sub>2</sub> OH	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
31	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
32	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
33	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
34	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第1表 1,2,3-トリアゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
35	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
36	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
37	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
38	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
39	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
40	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
41	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
42	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
43	H	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
44	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
45	H	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
46	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
47	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	NHCO	
48	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	NHCO	
49	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	Et	NHCO	
50	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	Et	NHCO	
51	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	1-プロピル	NHCO	
52	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	1-プロピル	NHCO	
53	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	s-ブチル	NHCO	
54	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	s-ブチル	NHCO	
55	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	OC <sub>3</sub>	NHCO	
56	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	OC <sub>3</sub>	NHCO	
57	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	Ph	NHCO	
58	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	Ph	NHCO	
59	H	n-プロピル	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NHCO	
60	n-プロピル	H	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NHCO	
61	H	n-プロピル	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	NHCO	
62	n-プロピル	H	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	NHCO	

第1表 1,2,3-トリアゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
63	H	n-プロピル	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	I	NHCO	
64	n-プロピル	H	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	I	NHCO	
65	H	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	NO <sub>2</sub>	NHCO	
66	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	NO <sub>2</sub>	NHCO	

## 実施例 67

A部：メチル4'-アミノメチルビフェニル-2  
-カルボキシレート塩酸塩

メタノール(1ℓ)中のメチル4'-アジドメチル  
ビフェニル-2-カルボキシレート(111g、  
0.42モル、実施例1のA部を参照されたい)  
および5% Pd付炭素(20g)の混合物を、室温  
で50 psiのH<sub>2</sub>雰囲気下で一夜パール装置中に  
おく。混合物をセライトを通して伊通しそして  
伊液を濃縮して黄色の粘稠な残留物(88g)を

得る。この粗製アミンを、酢酸エチル(500ml)  
に溶解し、0℃に冷却しそして塩化水素で飽和  
した酢酸エチルの0℃の溶液で処理して沈殿を  
完了させる(約110ml)。

沈殿を真空伊通によつて集めそして酢酸エチ  
ル、ヘキサンで洗脱して48.5g(42%)を得る。  
融点200~203℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ: 7.90  
~7.25 (m, 8H), 4.15 (s, 2H), 4.10~3.80 (br, 3H,  
交換 D<sub>2</sub>O), 3.55 (s, 3H)。

相当するニトリルを同様に製造した。4'-ア  
ジドメチルビフェニル-2-ニトリル(22.8g、  
97.3ミリモル、実施例1のA部を参照されたい)  
から、相当するアミン塩酸塩(15.4g、68  
%)を得た。融点250℃(分解)。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ: 7.81  
~7.47 (m, 8H), 4.19 (s, 2H), 4.0 (br, 3H, 交換

D<sub>2</sub>O)。

B部：3-ブチル-5-メトキシメチル-4-  
〔(2'-カルボメトキシビフェニル-4-  
イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール  
キシレン(50cc)中のトリエチルオルトバレ  
レート(3.3g、16.2ミリモル)、メトキシアセ  
チルヒドラジド(1.7g、16.2ミリモル)および  
DBU(1.8g、11.9ミリモル)の溶液を、2時間  
還流しそして室温に冷却しその後メチル4'-ア  
ミノメチルビフェニル-2-カルボキシレート  
塩酸塩(3.0g、10.0ミリモル)を加える。反応  
を更に24時間還流に戻す。室温に冷却された  
後、混合物を酢酸エチル(150cc)でうすめそ  
して水(100cc)、飽和水性塩化ナトリウムで  
洗滌し次に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)する。伊過および溶剤  
の蒸発によつて黄色油4.8gを得る。これをシ  
リカゲル(150g、5~10%EtOAc/ヘキサン)

218mg(8.3%)を得た。融点229~232℃(分  
解)。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ: 7.90  
~7.04 (m, 8H), 5.24 (s, 2H), 4.50 (s, 2H),  
3.34 (s, 3H), 2.69 (t, J=8Hz, 2H), 1.67 (m,  
2H), 1.37 (m, 2H), 0.90 (t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 68

A部：3-ブチル-4-〔(2'-カルボメトキシビ  
フェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-  
トリアゾール

この化合物は、実施例67のB部に記載した  
方法によつて製造される。

還流キシレン(50cc)中のトリエチルオルト  
ホルレート(2.7cc、16.2ミリモル)、バレリル  
ヒドラジド(1.9g、16.2ミリモル)、DBU(1.8  
cc、11.9ミリモル)およびメチル4'-アミノ  
メチルビフェニル-2-カルボキシレート塩酸

上のフラツシユクロマトグラフィーによつて精  
製して黄色の粘稠な油として標記化合物3.4g  
(78%)を得た。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.87~7.05(m,  
8H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.67 (s, 3H),  
3.37 (s, 3H), 2.68 (t, J=8 Hz, 2H), 1.73 (m,  
2H), 1.38 (m, 2H), 0.90 (t, J=9Hz, 3H)。

C部：3-ブチル-5-メトキシメチル-4-  
〔(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)  
メチル]-1,2,4-トリアゾール

実施例1のC部に記載した1,2,3-トリアゾ  
ールに対すると同じ方法で1,2,4-トリアゾー  
ルエステルの加水分解を実施する。

3-ブチル-5-メトキシメチル-4-〔(2'-  
カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチ  
ル]-1,2,4-トリアゾール(275mg、0.69ミ  
リモル)から、白色の固体として標記化合物

塩(3.0g、10.8ミリモル)から、フラツシユク  
ロマトグラフィー後淡黄色の油として標記化合  
物2.14g(56%)を得た。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 8.10 (s, 1H),  
7.89~7.11 (m, 8H), 5.14 (s, 2H), 3.66 (s, 3H),  
2.71 (t, J=7Hz, 2H), 1.78~1.66 (m, 2H), 1.46~  
1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J=7Hz, 3H)。

B部：3-ブチル-4-〔(2'-カルボキシビフ  
エニル-4-イル)メチル]-1,2,4-  
トリアゾール

この化合物は、実施例1のC部に記載した方  
法によつて製造される。

3-ブチル-4-〔(2'-カルボメトキシビフ  
エニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリア  
ゾール(308mg、0.88ミリモル)から、白色の  
固体として標記化合物2.19mg(74%)を得た。  
融点199~201℃(分解)。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$ : 8.10 (s, 1H), 7.95~7.12 (m, 8H), 5.11 (s, 2H), 2.72 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 1.72~1.68 (m, 2H), 0.92 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

## 実施例 69

A 部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-4-  
-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-  
-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例67のB部に対して記載した方法によつて製造される。

還流キシレン(50ml)中のトリエチルオルトブチレート(3.1g, 16.2ミリモル)、メトキシアセチルヒドラジド(1.7g, 16.2ミリモル)、DBU(1.8ml, 11.9ミリモル)およびメチル $\beta$ -アミノメチルビフェニル-2-カルボキシレート塩酸塩(3.0g, 10.8ミリモル)から、フラツ

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$ : 7.93~7.03 (m, 8H), 5.24 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.73 (m, 2H), 0.96 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

## 実施例 70

A 部: 3-エチル-5-メトキシメチル-4-  
-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-  
-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例67のB部によつて製造される。

還流キシレン(50ml)中のトリエチルオルトプロピオート(2.86g, 16.2ミリモル)、メトキシアセチルヒドラジド(1.7g, 16.2ミリモル)、DBU(1.8ml, 11.9ミリモル)およびメチル $\beta$ -アミノメチルビフェニル-2-カルボキシレート塩酸塩(3.0g, 10.8ミリモル)から、フラツシクロマトグラフィー後淡黄色の油と

シクロマトグラフィー後無色の油として標記化合物2.3g(5.6%)を得た。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.88~7.04 (m, 8H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.66 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.78 (m, 2H), 0.98 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

B 部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-4-  
-[(2'-カルボキシビフェニル-4-  
-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例1のC部によつて製造される。

3-メトキシメチル-5-プロピル-4-  
-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール(2.1g, 5.5ミリモル)から、白色の固体として標記化合物1.84g(91%)が得られた。融点225~227.5°C(分解)。

して標記化合物2.4g(60%)が得られた。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.88~7.05 (m, 8H), 5.24 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.67 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

B 部: 3-エチル-5-メトキシメチル-4-  
-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

3-エチル-5-メトキシメチル-4-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール(2.2g, 6.0ミリモル)から、白色の固体として標記化合物1.81g(86%)が得られた。融点234~235.5°C(分解)。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$ : 7.93~7.04 (m, 8H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.69 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,

J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 7 1

A 部: 3,5-ジブチル-4-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例 6 7 の B 部に記載した方法によつて製造される。

還流キシレン(50ml)中のトリエチルオルトパレレート(3.3g, 16.2ミリモル)、パレリルヒドラジド(1.9g, 16.2ミリモル)、DBU(1.8ml, 11.9ミリモル)およびメチル4'-アミノメチルビフェニル-2-カルボキシレート(3.0g, 10.8ミリモル)から、淡黄色の油として標記化合物 2.5g(57%)が得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.88~6.98 (m, 8H), 5.11 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.66 (t, J=7Hz, 4H), 1.79~1.65 (m, 4H), 1.48~1.33 (m,

-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例 6 7 の B 部に記載した方法によつて製造される。

還流キシレン(50ml)中のトリエチルオルトブチレート(2.3g, 12.3ミリモル)、メトキシアセチルヒドラジド(1.4g, 12.3ミリモル)、DBU(1.4ml, 8.9ミリモル)および4'-アミノメチルビフェニル-2-ニトリル(2.0g, 8.2ミリモル)から、粘稠な油として標記化合物 1.6g(57%)が得られた。この油は、室温に放置することによつて徐々に結晶化する。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.80~7.12 (m, 8H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.65 (t, J=7Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.99 (t, J=7Hz, 3H)。

B 部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-4

4H), 0.89 (t, J=7Hz, 6H)。

B 部: 3,5-ジブチル-4-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

この化合物は、実施例 1 の C 部に記載した方法によつて製造される。

3,5-ジブチル-4-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール(2.4g, 5.92ミリモル)から、白色の固体として標記化合物 1.88g(81%)が得られた。融点 207~209℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ: 7.93~6.96 (m, 8H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.66 (t, J=7Hz, 4H), 1.74~1.59 (m, 4H), 1.45~1.27 (m, 4H), 0.89 (t, J=7Hz, 6H)。

#### 実施例 7 2

A 部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-4

-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール

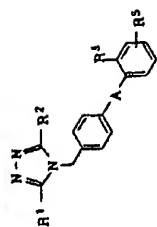
DMP (35ml)中の3-メトキシメチル-5-プロピル-4-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-1,2,4-トリアゾール(1.5g, 4.33ミリモル)の溶液に、ナトリウムアジド(NaN<sub>3</sub>, 0.84g, 1.3ミリモル)および塩化アンモニウム(NH<sub>4</sub>Cl, 0.69g, 1.3ミリモル)を加える。混合物を100℃で4日攪拌し、そして更にNaN<sub>3</sub> 0.3gおよびNH<sub>4</sub>Cl 0.23gを加える。攪拌を100℃で更に2日つづける。溶剤を除去(回転蒸発)しそして残留物を酢酸エチルと水(約100ml)との間に分配する。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊過しそして濃縮して粘稠な明るい褐色の油(1.5g)を得る。このものを、シリカゲル上のフラツシクロマトグラフ

イーにより精製して灰白色の固体 350mg (21%) を得る。融点 201~205℃ (分解)。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$ : 7.75~6.93 (m, 8H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.62 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.78~1.66 (m, 2H), 0.96 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

第2表は、実施例67~72の操作によつてまたは前述した操作によつて製造したまたは製造することができた本発明の1,2,4-トリアゾールの実施例を示す。

第2表 1,2,4-トリアゾール



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
67	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	229~231(分解)
68	n-プロピル	H	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	199~201(分解)
69	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	225~227.5(分解)
70	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	234~235.5(分解)
71	n-プロピル	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	207~209(分解)
72	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	201~205(分解)
73	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OH	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
74	n-プロピル	CHO	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
75	n-プロピル	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
76	n-プロピル	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
77	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
78	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
79	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
80	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
81	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
82	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
83	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
84	n-プロピル	CO <sub>2</sub> Ph	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
85	n-プロピル	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CN <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
86	n-プロピル	CH <sub>2</sub> COPh	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
87	n-プロピル	CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
88	n-プロピル	CH <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
89	n-プロピル	CH <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
90	n-プロピル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	

第2表 1,2,4-トリゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	m.p.(°C)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
91	n-プロピル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
92	n-プロピル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
93	n-プロピル	CONH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
94	n-プロピル	CONHCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
95	n-プロピル	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
96	n-プロピル	CONH <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
97	n-プロピル	CONH-n-Pr	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
98	n-プロピル	CONH-n-Bu	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
99	n-プロピル	CONHPh	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
100	n-プロピル	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
101	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
102	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
103	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
104	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
105	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
106	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
107	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
108	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
109	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
110	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
111	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
112	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
113	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
114	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
115	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第2表 1,2,4-トリゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	m.p.(°C)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
116	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
117	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
118	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
119	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
120	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
121	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
122	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
123	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
124	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
125	n-プロピル	CO <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
126	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
127	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
128	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
129	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
130	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
131	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
132	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CP <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
133	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
134	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CP <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
135	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
136	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
137	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
138	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
139	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
140	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
141	n-プロピル	CH <sub>2</sub> F	CO <sub>2</sub> H	単一結合		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	



表 2 1,2,4-トリアゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	m.p. (°C)
142	n-プロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
143	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
144	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
145	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
146	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	NO <sub>2</sub>	NHCO	
147	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	OCH <sub>3</sub>	NHCO	
148	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	NHCO	
149	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
150	CH <sub>3</sub> OH	H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
151	CH <sub>3</sub> OH	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
152	CH <sub>3</sub> OH	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
153	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
154	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
155	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	NHCO	
156	(CH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	NHCO	
157	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	I	NHCO	
158	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	O	
159	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	O	
160	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	O	
161	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
162	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
163	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
164	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
165	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
166	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
167	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
168	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
169	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	OCH <sub>2</sub>	

## 実施例 170

A部: 1-メトキシ-2,4-オクタジオン

トルエン(250ml)中のメチルメトキシアセテート(20.8g、200ミリモル)の溶液に、ナトリウム、エトキシド(7.5g、110ミリモル)次いで2-ヘキサノン(10g、100ミリモル)を加える。混合物を室温で一晩攪拌し、水(〜100ml)で反応中止しそして氷酢酸で約pH5に酸性化する。水性相を酢酸エチル(100ml)で抽出しそして合した有機相を飽和食塩水で洗滌し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し次に中程度の真空(20mmHg、回転蒸発器)下で濃縮して褐色の液体15.8gを得る。4mmHgにおける分留によつて精製された生成物を得る。沸点111〜116℃。収量は、透明な液体7.2g(42%)である。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 5.79 (s, 1H),

3.99 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.33 (t, J=7Hz, 2H), 1.65 ~ 1.54 (m, 2H), 1.42 ~ 1.27 (m, 2H), 0.93 (t, J=7Hz, 3H)。

B部: 3(5)-ブチル-5(3)-メトキシメチルビラゾール

エタノール(20ml)中の1-メトキシ-2,4-オクタジオン(1.9g、110ミリモル)の溶液に、エタノール(10ml)中のヒドラジン水和物(0.8g、16.5ミリモル)の溶液を攪拌しながら滴加する。室温で1時間後に、混合物を1時間還流し次に濃縮して油状残留物を得る。この粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し次に濃縮して黄色〜オレンジ色の油として濃配化合物1.69g(91%)を得、これを更に精製することなしに次の変換に使用する。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 4.07 (s, 1H),

4.47 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.64 (t, J=7Hz,

2H), 1.63 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.92 (t, 7Hz, 3H)。

C部: 3-メトキシメチル-5-ブチル-および5-メトキシメチル-3-ブチル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

DMF (30ml) 中の3(5)-ブチル-5(3)-メトキシメチルピラゾール (0.86g, 5.1ミリモル) の溶液に、NaH (1.41g, 6.2ミリモル) を加える。混合物を15分攪拌しそしてメチルダ-ブ-ロ-メチルビフェニル-2-カルボキシレート (1.87g, 6.1ミリモル) をDMF (5ml) 中の溶液として加える。混合物を室温で一晩攪拌し、次に酢酸エチル (100ml) および水 (100ml) を含有する分離漏斗に添加する。水性相を酢酸エチルで1回以上抽出しそして合した有機相を水 (100ml) で3回洗滌し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、伊

通し次に蒸留して褐色の油として粗生成物1.6gを得る。異性体をシリカゲル (65g, 20g EtOAc / ヘキサン) 上のフラツシユクロマトグラフィーにより分離する。

5-メトキシメチル-3-ブチル異性体 (高 R<sub>f</sub>) 0.6g および3-メトキシメチル-5-ブチル異性体 (低 R<sub>f</sub>) 0.8g を単離した。

NMR (高 R<sub>f</sub> 異性体, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.82~7.12 (m, 8H), 6.08 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (t, J=7Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (t, J=7Hz, 3H)。

NMR (低 R<sub>f</sub> 異性体, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.82~7.06 (m, 8H), 6.13 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.51 (t, J=7Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.88 (t, J=7Hz, 3H)。

D部: 5-メトキシメチル-3-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

このエステル加水分解を、実施例1のC部に記載した方法によつて行う。

5-メトキシメチル-3-ブチル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール (500mg, 1.28ミリモル) から、明るい黄色の粉末として相当する標記化合物 390mg (80%) を得た。融点 129~134℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.93~7.10 (m, 8H), 6.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.66 (t, J=7Hz, 2H), 1.65~1.53 (m, 2H), 1.42~1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J=7Hz, 3H)。

実施例 171

3-メトキシメチル-5-ブチル-1-[(2'-

カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

加水分解を、実施例1のC部におけると同じ方法で遂行される。

5-メトキシメチル-5-ブチル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール (690mg, 1.76ミリモル) から、明るい黄色の粉末として標記化合物 540mg (81%) が得られた。融点 112~119℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.94~7.04 (m, 8H), 6.10 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.51 (t, J=7Hz, 2H), 1.57~1.46 (m, 2H), 1.38~1.27 (m, 2H), 0.87 (t, J=7Hz, 3H)。

実施例 172

A部: 1-メトキシ-7-オクテン-2,4-ジオン

このジケトン、実施例170のA部に記載したと同じ操作を使用して製造される。

トルエン(500ml)中の5-ヘキセン-2-オン(19.6g, 0.2モル)、メチルメトキシアセテート(42g, 0.4モル)およびナトリウムメトキシド(15.1g, 0.22モル)から、4mmHgにおける分留後に標記化合物11.3g(33%)が得られた。沸点111~122℃。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 5.79 (m, 2H), 5.10~4.99 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.43~2.33 (m, 4H)。

C部: 3(5)-ブト-3-エニル-5(3)-メトキシメチルピラゾール

この化合物は、実施例170のB部におけると同じ操作を使用して製造される。

1-メトキシ-7-オクテン-2,4-ジオン(5.0g, 29.4ミリモル)およびヒドラジン水和

物(2.2g, 44.1ミリモル)から、黄色の油として標記化合物3.4g(69%)が得られた。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 12~11 (br, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.91~5.77 (m, 1H), 5.09~4.97 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.77~2.70 (t, J=7Hz, 2H), 2.43~2.33 (m, 2H)。

C部: 3-メトキシメチル-5-ブト-3-エニルおよび5-メトキシメチル-3-ブト-3-エニル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

これらの化合物は、実施例170のC部に記載した操作を使用して製造することができる。他の操作もまた匹敵する結果をもつて遂行することができる。この場合は、NaHを相当量のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で置換しそして混合物を18~24時間65℃に加熱する。

DMF(75ml)中の3(5)-ブト-3-エニル-5(3)-メトキシメチル-ピラゾール(20g, 120ミリモル)、メチル4-ブロモメチルビフェニル-2-カルボキシレート(4.8g, 15.6ミリモル)、水素化ナトリウム(0.33g, 14.3ミリモル)または炭酸カリウム(2.0g, 14.3ミリモル)から、粗製標記化合物6gを得た。このものは、シリカゲル(400g, 10~20% EtOAc/ヘキサン)上のフラツシクロマトグラフィーによつて分離した。

5-メトキシメチル-3-ブト-3-エニル異性体(高R<sub>f</sub>)1.22gを単離した。NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.83~7.12 (m, 8H), 6.10 (s, 1H), 5.96~5.83 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.11~4.96 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.74 (t, J=8Hz, 2H), 2.47~2.40 (m, 2H)。

また、3-メトキシメチル-5-ブト-3-エニル異性体(低R<sub>f</sub>)2.19gも単離した。NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.83~7.07 (m, 8H), 6.15 (s, 1H), 5.81~5.72 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.06~4.97 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.02 (t, J=7Hz, 2H), 2.38~2.04 (m, 2H)。

D部: 3-メトキシメチル-5-ブト-3-エニル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

エステル加水分解を、実施例1のC部におけるように実施する。

3-メトキシメチル-5-ブト-3-エニル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-イル)メチル]ピラゾール(815mg, 2.09ミリモル)から、明るい黄色の固体として標記化合物640mg(81%)を得た。融点100~106℃。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.94~7.05 (m, 8H), 6.13 (s, 1H), 5.80~5.60 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05~4.96 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 2.31 (m, 2H)。

## 実施例 173

A部: 1-メトキシ-2,4-ヘプタジオン

このジケトン、実施例170のA部における同じ操作を使用して製造される。

トルエン(250ml)中の2-ペンタノン(8.6g, 100ミリモル)、メチルメトキシアセテート(21g, 200ミリモル)およびナトリウムメトキシド(7.5g, 110ミリモル)から、4mmHgにおける蒸留後標記化合物6.3g(40%)を得た。沸点98~108℃。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 5.79 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.50 (t,  $J=7\text{Hz}$ ,

2H), 1.71~1.60 (m, 2H), 0.96 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。  
B部: 3(5)-メトキシメチル-5(5)-プロピル  
ピラゾール

この化合物は、実施例170のB部における同じ操作を使用して製造される。

1-メトキシ-2,4-ヘプタジオン(7.0g, 44.2ミリモル)およびヒドラジンモノ水和物(3.3g, 66.4ミリモル)から、赤色の液体として標記化合物5.7g(84%)を得た。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 10.5~9.5(br, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.60 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.70~1.59 (m, 2H), 0.94 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H)。

C部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-および5-メトキシメチル-3-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この化合物は、実施例170のC部における操作を使用して製造される。

DMP(100ml)中の3(5)-メトキシメチル-5(5)-プロピルピラゾール(3.4g, 22ミリモル)、メチル4'-プロモメチルビフェニル-2-カルボキシレート(8.7g, 28.5ミリモル)および水酸化ナトリウム(0.6g, 26.4ミリモル)から、処理およびフラッシュクロマトグラフィー後、5-メトキシメチル(高 $R_f$ )異性体1.25g(15%)および3-メトキシメチル(低 $R_f$ )異性体3.80g(46%)を得た。

NMR (高 $R_f$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.82~7.06 (m, 8H), 6.14 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.50 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.67~1.56 (m, 2H), 0.94 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

NMR (低 $R_f$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.82

~7.12 (m, 8H), 6.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.61 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.73~1.66 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

D部: 3-メトキシメチル-5-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

このピラゾールエステルの加水分解を、実施例1のC部における同じ方法で実施する。

3-メトキシメチル-5-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール(8.07g, 21.3ミリモル)から、明るい黄色の固体として標記化合物5.46g(70%)を得た。融点48~53℃。

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.94~7.05 (m, 8H), 6.11 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.49 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.64

~1.53 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H)。

#### 実施例 174

5-メトキシメチル-3-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

5-メトキシメチル-3-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール(701mg, 1.85ミリモル)から、白色の固体として標記化合物432mg(64%)を得た。融点100~104℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.93~7.10(m, 8H), 6.03 (s, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.66~1.59 (m, 2H), 0.94 (t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 175

A部: エチル 2,4-ジオキソヘプタノエート  
エタノール(170ml)中のナトリウムエトキ

B部: エチル 3(5)-プロピルピラゾール-5(3)-カルボキシレート

この化合物は、実施例170のB部と同様な方法で製造される。しかしながら、この場合においては、ジケトンおよびヒドラジン水和物の等モル量を使用しそして反応混合物を室温で数時間(ヒドラジンとエステル官能の反応を避けるために還流の代りに)攪拌する。エタノール(450ml)中のエチル 2,4-ジオキソヘプタノエート(19.5g, 0.11ミリモル)およびヒドラジン水和物(5.2g, 0.11ミリモル)から、黄色の油として標記化合物20g(100%)を得た。これを、更に精製することなしに次の反応に使用した。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 14.5~14.0 (br, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 2.48 (t, J=7Hz, 2H), 1.75~1.64 (m, 2H), 1.38

シド(512g, 0.75ミリモル)の還流溶液に、30分にわたって、ジエチルオキサレート(99g, 0.68モル)中の2-ペンタノン(59g, 0.68モル)の溶液を滴加する。得られた濁った黄色の混合物を、更に2時間還流し、室温に冷却し、攪拌しながら氷500g上に注加しそして濃硫酸(~40ml)でpH1~2に調節する。有機相をベンゼン(3×300ml)で抽出し、飽和水性塩化ナトリウムで1回洗滌し次に無水の硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮しそして0.1mmHgで分留して黄色の液体として標記化合物48.2g(38%)を得た。沸点85~95℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 14.6~14.3 (br, 1H, エノールの-OH), 6.37 (s, 1H, エノールのビニル-H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 2.48 (t, J=7Hz, 2H), 1.75~1.64 (m, 2H), 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 0.98 (t, J=7Hz, 3H)。

(t, J=7Hz, 3H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

C部: 3-カルボエトキシ-5-プロピル-および5-カルボエトキシ-3-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

これらの異性体は、実施例172のC部に対する操作を使用して製造される。

DMF(100ml)中のエチル 3(5)-プロピルピラゾール-5(3)-カルボキシレート(3.0g, 16.5ミリモル)、メチル 4'-プロモメチルビフェニル-2-カルボキシレート(5.5g, 18.1ミリモル)および炭酸カリウム(2.5g, 18.1ミリモル)から、処理およびフラッシュクロマトグラフィー後、5-カルボエトキシ(高R<sub>f</sub>)異性体2.1g(31%)および3-カルボエトキシ異性体2.7g(40%)を得た。

NMR (低 R<sub>f</sub>, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.84

~7.09 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (q, J=7Hz, 2H), 3.62 (s, 5H), 2.50 (t, J=7Hz, 2H), 1.68~1.56 (m, 2H), 1.41 (t, J=7Hz, 3H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

NMR (高 R<sub>F</sub>, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.82~7.23 (m, 8H), 6.70 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 3.60 (s, 5H), 2.64 (t, J=7Hz, 2H), 1.75~1.64 (m, 2H), 1.33 (t, J=7Hz, 3H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

D 部: 3-カルボキシ-5-プロピル-1-

[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

これらのピラゾールジエステルの加水分解は、実施例 1 の C 部におけると同じ方法で実施される。

3-カルボエトキシ-5-プロピル-1-

[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)

メチル]ピラゾール  
しそして有機相を水で洗滌し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、伊過し次に濃縮して淡黄色のワックス状固体として標記化合物 8.7g (95%) を得た。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 5.99 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.68~1.57 (m, 2H), 0.93 (t, J=7Hz, 3H)。

B 部: 3-ヒドロキシメチル-5-プロピル-

および 5-ヒドロキシメチル-3-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

これらの異性体は、実施例 172 の C 部の操作を使用して製造される。

3(5)-ヒドロキシメチル-5(3)-プロピルピラゾール (4.0g, 28.5ミリモル) から、粗製の標記化合物 10.6g が得られた。このものを、シリカゲル (50g EtOAc/ヘキサンそれから EtOAc) 上のフラッシュクロマトグラフィーに

メチル]ピラゾール (1.4g, 5.4ミリモル) から、明るい黄色の固体として相当する標記化合物 0.92g (73%) が得られた。融点 218~222°C。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.90~7.08 (m, 8H), 6.66 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.67 (br. 4H, CO<sub>2</sub>H + H<sub>2</sub>O), 2.54 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.69~1.58 (m, 2H), 0.95 (t, J=7Hz, 3H)。

実施例 176

A 部: 3(5)-ヒドロキシメチル-5(3)-プロピルピラゾール

無水のエーテル (250ml) 中の水素化アルミニウムリチウム (5.0g, 132ミリモル) のスラリーに、エーテル (250ml) 中のエチル 3(5)-プロピルピラゾール 5(3)-カルボキシレート (12.0g, 65.8ミリモル) の溶液を滴加する。得られた混合物を 2 時間還流し、過剰の還元剤を酢酸エテルの注意深い滴加によつて反応中止

よつて分離した。

5-ヒドロキシメチル-3-プロピル異性体 (高 R<sub>F</sub>) 3.79g (37%) を単離した。NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.85~7.12 (m, 8H), 6.06 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (t, J=8Hz, 2H), 1.72~1.61 (m, 2H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

また、3-ヒドロキシメチル-5-プロピル異性体 (低 R<sub>F</sub>) 1.70g (17%) を単離した。NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.84~7.07 (m, 8H), 6.11 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.51 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.68~1.57 (m, 2H), 0.96 (t, J=7Hz, 3H)。

C 部: 3-ヒドロキシメチル-5-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この化合物は、実施例 1 の C 部の操作によつ

て製造される。

3-ヒドロキシメチル-5-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール(1.5g, 4.1ミリモル)から、灰白色の固体として標記化合物1.4g(99%)が得られた。融点119~125℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.48~7.00(m, 8H), 6.03 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.47 (t, J=8Hz, 2H), 1.59~1.49 (m, 2H), 0.93 (t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 177

5-ヒドロキシメチル-3-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この化合物は、実施例1のC部の操作によって製造される。

5-ヒドロキシメチル-3-プロピル-1-

た。

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ: 9.84 (s, 1H), 6.53 (2s, 1H), 2.61 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.68~1.53 (m, 2H), 0.89 (t, J=8Hz, 3H)。

B部: 3-ホルミル-5-プロピル-および5-ホルミル-3-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この異性体は、実施例172のC部に対する操作を使用して製造される。

3(5)-ホルミル-5(3)-プロピルピラゾール(2.5g, 18.1ミリモル)から、粗製の標記化合物7.3gが得られた。これを、シリカゲル(15% EtOAc/ヘキサン)上のフラツシクロマトグラフィーによつて分離した。

5-ホルミル-3-プロピル異性体(高R<sub>f</sub>) 1.31g(20%)を単離した。NMR (200 MHz,

[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール(2.0g, 5.5ミリモル)から、灰白色の固体として標記化合物1.7g(89%)が得られた。融点51~58℃。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.91~7.04 (m, 8H), 5.99 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.66~1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 178

A部: 3(5)-ホルミル-5(3)-プロピルピラゾール

塩化メチレン(250ml)中の3(5)-ヒドロキシメチル-5(3)-プロピル-ピラゾール(6.6g, 47.1ミリモル)の溶液に、活性化二酸化マンガンを(4.1g, 47.1ミリモル)を加える。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し次に濃縮して淡黄色の固体として標記化合物5.8g(89%)を得

CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.79 (s, 1H), 7.82~7.20 (m, 8H), 6.73 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.59 (s, 3H), 2.66 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.75~1.65 (m, 2H), 0.98 (t, J=7Hz, 3H)。

また、3-ホルミル-5-プロピル異性体(低R<sub>f</sub>) 2.94g(45%)が単離された。NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.97 (s, 1H), 7.86~7.12 (m, 8H), 6.65 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.64 (s, 3H), 2.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.70~1.59 (m, 2H), 0.96 (t, J=7Hz, 3H)。

C部: 3-ホルミル-5-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この化合物は、実施例1のC部に示された操作によつて製造される。

3-ホルミル-5-プロピル-1-[(2'-カルボメトキシビフェニル-4-イル)メチル]

ピラゾール(15g, 4.1ミリモル)から、シリカゲル(EtOAc)上のフラッシュクロマトグラフィ後、無定形の固体として傾配化合物420mg(29%)が得られた。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ : 9.94 (s, 1H), 7.96~7.10 (m, 8H), 6.64 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.67~1.56 (m, 2H), 0.93 (t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 179

A部: 5-ホルミル-3-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

この化合物は、実施例1のC部の操作によって製造される。

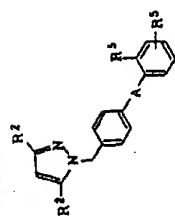
5-ホルミル-3-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール(0.94g, 2.6ミリモル)から、シリ

カゲル(EtOAc)上のフラッシュクロマトグラフィ後、黄色の固体として傾配化合物600mg(66%)が得られた。融点149~153℃。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS)  $\delta$ : 9.80 (m, 1H), 7.89~7.13 (m, 8H), 6.77 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.76~1.61 (m, 2H), 0.98 (t, J=7Hz, 3H)。

第3表は、実施例170~179の操作によつてまたは前述した操作によつて製造したまたは製造することのできた本発明のピラゾールの実施例を示す。

第3表 ピラゾール



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
170	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	129-134
171	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	112-119
172	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	100-106
173	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	48-53
174	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	100-104
175	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	218-222 (分解)
176	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	119-125
177	CH <sub>2</sub> OH	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	51-58
178	n-プロピル	CHO	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	(無定形)
179	CHO	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	149-153
180	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Et	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
181	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
182	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
183	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
184	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
185	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
186	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡CH	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
187	C≡CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
188	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
189	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
190	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	
191	n-プロピル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	単一結合	



第3表 ビラゾール系  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
192	n-プロピル	CONH-n-Pr	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
193	n-プロピル	CONH-n-Bu	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
194	n-プロピル	CONHPh	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
195	n-プロピル	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
196	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
197	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
198	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
199	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
200	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
201	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
202	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
203	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
204	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
205	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
206	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
207	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
208	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
209	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
210	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
211	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
212	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
213	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
214	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
215	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
216	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
217	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
218	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
219	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第3表 ビラゾール系  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
220	n-プロピル	CONH-n-Pr	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
221	n-プロピル	CONH-n-Bu	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
222	n-プロピル	CONHPh	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
223	n-プロピル	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
224	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
225	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
226	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
227	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
228	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
229	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
230	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
231	n-プロピル	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
232	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CN <sub>2</sub> H	H	単一結合	
233	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
234	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
235	n-プロピル	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
236	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
237	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
238	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OEt	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
239	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
240	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
241	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
242	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第5表 ビラゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
268	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	OCH <sub>3</sub>	NHCO	
269	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	NHCO	
270	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	F	NHCO	
271	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	Cl	NHCO	
272	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	Br	NHCO	
273	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	I	NHCO	
274	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
275	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	O	
276	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	OCH <sub>3</sub>	

第3表 ビラゾール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p. (°C)
243	n-プロピル	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCC}_2\text{H}_5$	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
244	n-プロピル	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OC}-\text{u}-\text{C}_3\text{H}_7$	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
245	n-プロピル	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OC}-\text{u}-\text{C}_4\text{H}_9$	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
246	n-プロピル	$\text{CH}=\text{CHCCH}_3$	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
247	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
248	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
249	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
250	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
251	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
252	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
253	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
254	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
255	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
256	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
257	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
258	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
259	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
260	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -u-C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
261	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
262	n-プロピル	CH <sub>2</sub> F	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
263	n-プロピル	CH <sub>2</sub> CN <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
264	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
265	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
266	n-プロピル	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
267	n-プロピル	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	NO <sub>2</sub>	NHCO	

## 実施例 277

A部：エチル5-ホルミル-1-[2-(1-トリ  
フエニルメチル-ナトラゾール-5-イ  
ル)ビフェニル-4-イル-メチル]ピ  
ロール-2-カルボキシレート

この化合物は、実施例172のC部に対する  
操作によって製造される。

エチル5-ホルミルピロール-2-カルボキ  
シレート(10.0g、57.8ミリモル)および4-  
プロモメチル-2-(1-トリフエニルメチル  
-ナトラゾール-5-イル)ビフェニル(57.0  
g、65.8ミリモル)から、明るいピンク色の固  
体として標記化合物18.4g(48%)が得られた。  
融点64~72°(分解)。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.6 (s, 1H),  
7.9~6.8 (m, 25H), 6.05 (s, 2H), 4.2 (q, J=7Hz,  
2H), 1.25 (t, J=7Hz, 3H)。

B部：エチル 5-(1-ヒドロキシプロピル)-  
-1-[2-(1-トリフェニルメチルテ  
トラゾール-5-イル)ビフェニル-4  
-イル-メチル]ピロール-2-カルボ  
キシレート

-78℃に冷却した乾燥エーテル(100ml)  
中の5-ホルミル-1-[2-(1-トリフェニ  
ルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニ  
ル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキ  
シレート(2.0g, 3.1ミリモル)の溶液に、エ  
チルマグネシウムブロマイドの溶液(エーテル  
中の3.0M溶液1.3ml, 4.0ミリモル)を注射器  
で10分にわたって滴加する。混合物を、室温  
に加熱しながら、2時間撹拌する。混合物を  
10%水性塩化アンモニウム(20ml)で反応中  
止しそして有機相を飽和水性重炭酸ナトリウム  
(50ml)、飽和水性塩化ナトリウム(50ml)で

トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)  
ビフェニル-4-イル-メチル]ピロール-2  
-カルボキシレート(2.0g, 3.0ミリモル)の  
溶液に、DBU(2.0ml, 12.0ミリモル)次いでメ  
タンスルホンクロライド(0.7ml, 9.0ミリモ  
ル)を加える。混合物を室温で一晩撹拌し次に  
更にDBU(2.0ml)およびメタンスルホンクロ  
ライド(0.7ml)を加えそして混合物を更に24  
時間撹拌する。混合物を、分離漏斗に注加しそ  
して水(3×50ml)および飽和重炭酸ナトリウ  
ム水溶液(50ml)で洗滌し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、  
伊過し次に濃縮する。粗製残留物をシリカゲル  
(150g, 10~30% EtOAc / ヘキサン)上のフ  
ラッシュクロマトグラフィーによつて精製して  
シス/トランス異性体(約1/4)の混合物として  
標記化合物を得る。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, トランス異性体)

洗滌し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊過し次に濃縮して  
白色固体2.0g(95%)を得た。このものはシリ  
カゲル上でクロマトグラフィー処理できるけれ  
ども、更に精製することなしに一般に使用され  
る。このものは、TLCによつて1スポットである。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.87~6.72(m,  
24H), 6.22(d, J=4Hz, 1H), 5.72(ABq, J=12  
Hz, J=16Hz, 2H), 4.42~4.28(m, 1H), 4.16(q,  
J=7Hz, 2H), 1.81~1.74(m, 2H), 1.26(t, J=7  
Hz, 3H), 0.82(t, J=7Hz, 3H)。

C部：(シス-およびトランス-)エチル 5-  
(1-プロペニル)-1-[2-(1-トリ  
フェニルメチルテトラゾール-5-イ  
ル)ビフェニル-4-イル-メチル]ピ  
ロール-2-カルボキシレート

0℃の塩化メチレン(100ml)中のエチル 5-  
(1-ヒドロキシプロピル)-1-[2-(1-

δ: 7.88~6.75(m, 24H), 6.33(d, J=4Hz, 1H),  
6.19~6.13(m, 2H), 5.56(s, 2H), 4.14(q, J=  
7Hz, 2H), 1.68(d, J=5Hz, 3H), 1.24(t, J=  
7Hz, 3H)。

シス-異性体は、5.66δにおける弱いベンジ  
ルメチレン(単一線)ならびに1.85δにおける  
匹敵する弱いアリルメチル(二重線, J=5Hz)  
によつて証明される。

このシス-トランス混合物は、次の工程に使  
用することができるまたはプロペニル同族体  
を与える次の変換後に後で分離することができる。

D部：エチル 5-α-プロピル-1-[2-(1  
-トリフェニルメチル-テトラゾール-  
5-イル)ビフェニル-4-イル-メチ  
ル]ピロール-2-カルボキシレート

パールびん中の5% Pd/C(35g)を含有する  
ベンゼン(35ml)中の(シス-およびトランス-)

エチル 5-(1-プロペニル)-1-[2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(350mg, 0.53ミリモル)の溶液を、40 psiのH<sub>2</sub>下でパール装置におきそして室温で約4時間振盪する。混合物をセライトを通して吸引ろ過しそして濃縮して白色固体350mgを得る。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.88~6.68(m, 24H), 6.01(d, J=4Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 2.33(t, J=7.5Hz, 2H), 1.57~1.50(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H), 0.83(t, J=7.5Hz, 3H)。

B部: エチル 5-n-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート

この化合物は、実施例172のC部の操作によつて製造される。

エチル 5-ホルミルピロール-2-カルボキシレート(4.0g, 23.9ミリモル)およびn-ブチル 4'-プロモメチルビフエニル-2-カルボキシレート(10.0g, 28.7ミリモル)から、シリカゲル(10% EtOAc/ヘキサン)上のフラッシュクロマトグラフィー後、淡黄色の油として標記化合物8.2g(71%)が得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.75(s, 1H), 7.78~6.96(m, 10H), 6.19(s, 2H), 4.50(q, J=7.5Hz, 2H), 1.35(t, J=7.5Hz, 3H), 1.15(s, 9H)。  
B部: エチル 5-(1-ヒドロキシプロピル)-1-[2'-(2-ヒドロキシカルボニルビフエニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート

この化合物は、実施例277のB部の操作に

この化合物は、実施例3のC部の操作によつて製造される。

エチル 5-n-プロピル-1-[2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(400mg, 0.6ミリモル)から、無定形の白色固体として標記化合物126mg(50%)が得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.87~6.83(m, 9H), 6.05(d, J=4Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 2.48(t, J=7.5Hz, 2H), 1.68~1.57(m, 2H), 1.31(t, J=7Hz, 3H), 0.95(t, J=7Hz, 3H)。

実施例 278

A部: エチル 5-ホルミル-1-[2'-(2-ヒドロキシカルボニルビフエニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート

よつて製造される。

エチル 5-ホルミル-1-[2'-(2-ヒドロキシカルボニルビフエニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート(7.2g, 16.6ミリモル)から、シリカゲル(10% EtOAc/ヘキサン)上のフラッシュクロマトグラフィー後、標記化合物6.4g(83%)が得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.77~6.90(m, 9H), 6.24(d, J=4Hz, 1H), 5.85(ABq, J=17Hz, J=23Hz, 2H), 4.51(m, 1H), 4.20(q, J=7.5Hz, 2H), 1.89(m, 2H), 1.27(t, J=7.5Hz, 3H), 1.21(s, 9H), 0.95(t, J=7.5Hz, 3H)。

C部: (シス-およびトランス-)エチル 5-(1-プロペニル)-1-[2'-(2-ヒドロキシカルボニルビフエニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート

このシス/トランス混合物(この場合におい

ては約10%のみのシス-異性体が観察された)は、実施例277のC部の操作によつて製造される。

エチル5-(1-ヒドロキシプロピル)-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート(5.7g, 12.3ミリモル)から、シリカゲル上のフラツシユクロマトグラフィー後、黄色の粘稠な油として標記化合物が得られる。

NMR(200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, トランス-異性体)  $\delta$ : 7.77~6.99 (m, 10H), 6.35~6.25 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7$ Hz, 2H), 1.85 (d,  $J=5$ Hz, 3H), 1.26 (t,  $J=7$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H)。

D部: エチル5-n-プロピル-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート

エチル5-n-プロピル-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート(600mg, 1.34ミリモル)を、室温で4時間ギ酸(6ml)とともに撹拌する(徐々に溶解して均質な黄色溶液となる)。混合物を水で約50mlにうすめて白色の沈殿を得る。これを濾過しそして次にシリカゲル(10% EtOAc / ヘキサン)上のフラツシユクロマトグラフィーによつて精製して化合物419mg(80%)を得る。融点111~115℃。

NMR(200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.92~6.91(m, 9H), 6.02 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.19 (q,  $J=7$ Hz, 2H), 2.49 (t,  $J=7.5$ Hz, 2H), 1.67~1.55 (m, 2H), 1.26 (t,  $J=7$ Hz, 3H), 0.92 (t,  $J=7$ Hz, 3H)。

#### 実施例 279

A部: 5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキ

シの化合物は、実施例277のD部の操作によつて製造される。

(シス-およびトランス-)エチル5-(1-プロペニル)-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート(1.2g, 2.7ミリモル)から、シリカゲル(10% EtOAc / ヘキサン)上のフラツシユクロマトグラフィー後、粘稠な油として標記化合物0.9g(75%)が得られた。

NMR(200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 7.78~6.90(m, 9H), 6.05 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.20 (q,  $J=7$ Hz, 2H), 2.51 (t,  $J=7.5$ Hz, 2H), 1.72~1.57 (m, 2H), 1.29 (t,  $J=7$ Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.96 (t,  $J=7$ Hz, 3H)。

B部: エチル5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート

シビフェニル-4-イル)-メチル]-ピロール-2-カルボン酸

この化合物は、実施例1のC部の操作を使用して製造される。

エチル5-n-プロピル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキシレート(235mg, 0.6ミリモル)から、白色の固体として標記化合物188mg(86%)が得られた。融点135~137℃(分解)。

NMR(200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ , TMS)  $\delta$ : 7.86~6.88 (m, 9H), 6.05 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.50 (t,  $J=7$ Hz, 2H), 1.70~1.58 (m, 2H), 0.95 (t,  $J=7$ Hz, 3H)。

#### 実施例 280

A部: 5-n-プロピルピロール-2-カルボキスアルデヒド

-15℃のTHF(500ml)中の6-ジメチル

アミノ-1-アザフルペンダイマー(125, 120 $\phi$ , 49.1ミリモル)の無水溶液に、5分にわたって、ペンタン中の5-ブチルリチウムの溶液(1.7M, 87ml, 147ミリモル)を滴加する。得られた深紫色に着色した溶液を、1-ヨードプロパン(19.2ml, 196ミリモル)で処理しそして2時間にわたり室温に加温する。混合物を水(20ml)および飽和水性重炭酸ナトリウム(20ml)で処理しそして15時間還流する。混合物を塩化メチレンに抽出しそして有機相を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗滌し、無水の硫酸マグネシウム上で乾燥し、伊通し次に回転蒸発器によつて濃縮して暗色の液状残留物(15.2 $\phi$ )を得る。フラツシクロマトグラフィー(シリカゲル500 $\mu$ , 5/95のEtOAc/ヘキサン)処理によつて淡褐色の液体として標記化合物7.85 $\phi$ (60%)を得た。

(50ml)で洗滌し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊通し次に濃縮して暗色の油状残留物10.1 $\phi$ を得る。フラツシクロマトグラフィー(シリカゲル300 $\phi$ , 1/6のEtOAc/ヘキサン)処理によつて、淡黄色の粘稠油5.84 $\phi$ (79%)を得る。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ : 9.46 (s, 1H), 7.78~6.96 (m, 9H), 6.15 (d, J=3Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.72~1.61 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。

C部: 5-n-プロピル-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキスアルデヒド

この化合物は、実施例278のR部に対する操作によつて製造される。この場合においては、反応混合物を水でうすめて油状沈殿を得る。それ故に、それをEtOAc中に抽出しそして有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊通し次に濃縮しそしてそ

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ : 10.6~10.4 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 6.90 (t, J=1-2Hz, 1H), 6.05 (t, J=1-2Hz, 1H), 2.6 (t, J=7Hz, 2H), 1.75~1.55 (m, 2H), 1.0~0.8 (t, J=7.5Hz, 3H)。  
B部: 5-n-プロピル-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキスアルデヒド

塩化メチレン(75ml)中の5-n-プロピルピロール-2-カルボキスアルデヒド(2.5 $\phi$ , 18.9ミリモル)およびヒプトキシカルボニルビフェニル-2-カルボキシレート(7.2 $\phi$ , 20.7ミリモル)の溶液に、2.5N NaOH(15ml)およびアリクアト(Aliquat) 336(1.5 $\phi$ , 3.7ミリモル)を加える。混合物を室温で一夜(~18時間)はげしく攪拌する。有機相を水(50ml)および飽和水性塩化ナトリウム

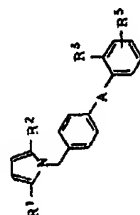
の後フラツシクロマトグラフィーによつて精製する。

5-n-プロピル-1-[(2'-ヒプトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]ピロール-2-カルボキスアルデヒド(1.0 $\phi$ , 2.55ミリモル)およびギ酸(10ml)から、灰白色の固体として標記化合物0.64 $\phi$ (72%)を得た。融点117~120 $^{\circ}$ C。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$ : 9.44 (s, 1H), 7.93~6.95 (m, 9H), 6.13 (d, J=4Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.5~5.0 (br, 1H, D2O中にクオシユアクト), 2.51 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.67~1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J=7Hz, 3H)。

第4表は、実施例277~280の操作によつてまたは前述した操作によつて製造したまたは製造することのできる本発明のピロールの実施例を示す。

第4表 ビロール



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
277	n-プロピル	CO <sub>2</sub> Et	CN <sub>4</sub> H	H	単一結合	(無定形)
278	n-プロピル	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	111~115
279	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	135~137
280	n-プロピル	CHO	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	117~120
281	n-プロピル	CHO	CN <sub>4</sub> H	H	単一結合	
282	エチル	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
283	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
284	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
285	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
286	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
287	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
288	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
289	n-プロピル	CO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
290	n-プロピル	CO <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
291	n-プロピル	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
292	n-プロピル	CONH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
293	n-プロピル	CONHCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
294	n-プロピル	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
295	n-プロピル	CONH <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
296	n-プロピル	CONH <sub>2</sub> -n-Pr	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
297	n-プロピル	CONH <sub>2</sub> -n-Bu	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
298	n-プロピル	CONHPh	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
299	n-プロピル	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
300	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第4表 ビロール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
301	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
302	n-プロピル	CON	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
303	n-プロピル	CONH	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
304	n-プロピル	CON-N-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
305	n-プロピル	CON-N-Et	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
306	n-プロピル	CON-N-n-Pr	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
307	n-プロピル	CON-N-n-Bu	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
308	n-プロピル	CON-N-Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
309	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
310	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
311	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
312	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
313	n-プロピル	CH=CHCH <sub>2</sub> OC(=O)-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
314	n-プロピル	CH=CHCONH <sub>2</sub>				
315	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COPh	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
316	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
317	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
318	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
319	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
320	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
321	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
322	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub>	CN <sub>4</sub> H	H	単一結合	
323	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	

第4表 ビロール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
324	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> O	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
325	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> O	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
326	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
327	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
328	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
329	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
330	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , 1	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
331	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , 1	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
332	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
333	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
334	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
335	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
336	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
337	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
338	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
339	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
340	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> -n-C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
341	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
342	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> F	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
343	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
344	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
345	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
346	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
347	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
348	CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
349	C≡CCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	CO	

第4表 ビロール  
(つづき)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	A	m.p.(°C)
350	C≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
351	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
352	C≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CO <sub>2</sub> H	H	CO	
353	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	NO <sub>2</sub>	NHCO	
354	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	OCH <sub>3</sub>	NHCO	
355	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	NHCO	
356	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	F	NHCO	
357	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	Cl	NHCO	
358	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	Br	NHCO	
359	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	NHCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , I	I	NHCO	
360	n-プロピル	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	H	OCH <sub>2</sub>	
361	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	O	
362	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
363	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
364	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
365	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
366	CH=CHCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
367	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
368	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
369	CH=CHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	単一結合	
370	n-ブチル	CO <sub>2</sub> Et	CN <sub>2</sub> H	H	単一結合 157~158	
371	n-ブチル	CO <sub>2</sub> H	CN <sub>2</sub> H	H	単一結合 190~191 (分解)	
372	n-プロピル	CHO	CN <sub>2</sub> H	H	単一結合 68~71	



実施例370~372の化合物は、次のようにして製造した。

#### 実施例 370

A部：エチル5-(1-ヒドロキシブチル)-1-[2-(1-トリフエニルメチル-テトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート

この化合物は、実施例277のB部に対する操作によつて製造される。

エチル5-ホルミル-1-[2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(5.0g, 7.77ミリモル)およびn-プロピルマグネシウムクロライド(エーテル中の20M溶液5.8ml, 11.6ミリモル)から、黄色の粘稠な油として標記化合物5.5gが得られた。

-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(8.9g, 12.9ミリモル)、メタンスルホンクロライド(5.9ml, 7.76ミリモル)およびDBU(11.8ml, 7.76ミリモル)から、シリカゲル(400g, 1/4のEtOAc/ヘキサン)上のフラッシュクロマトグラフィー後、白色の固体として標記化合物4.5g(49%)が得られた。融点119~121℃。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.88~6.77(m, 24H), 6.36~6.06(m, 3H, 2Hビニール+1Hピロール), 5.57(s, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 2.10~1.97(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H), 0.94(t, J=7Hz, 3H)。

C部：エチル5-n-ブチル-1-[2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート

このものは、更に精製することなしに次の工程に使用した。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.77~6.90(m, 9H), 6.24(d, J=4Hz, 1H), 5.85(q, J=17Hz, および23Hz, 2H), 4.51(m, 1H), 4.20(q, J=7.5Hz, 2H), 1.85(m, 4H), 1.27(t, J=7.5Hz, 3H), 1.21(s, 9H), 0.95(t, J=7.5Hz, 3H)。

B部：(シス-およびトランス-)エチル5-(1-ブチニル)-1-[2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イルメチル]ピロール-2-カルボキシレート

この化合物は、実施例277のC部に対する操作によつて製造される。

THF(150ml)中のエチル5-(1-ヒドロキシブチル)-1-[2-(1-トリフエニルメチル-テトラゾール-5-イル)ビフエニル

この化合物は、実施例277のD部に対する操作によつて製造される。

H<sub>2</sub>(40 psi)下ベンゼン(200ml)中の(シス-およびトランス-)エチル5-(1-ブチニル)-1-[2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(4.0g, 5.97ミリモル)および5% Pd/C(0.60g)から、ろ過および濃縮後、白色の固体として標記化合物5.66g(91%)が得られた。このものは精製することなしに次の工程に使用した。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.88~6.68(m, 24H), 6.01(d, J=4Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 2.36(t, J=7Hz, 2H), 1.55~1.47(m, 2H), 1.32~1.18(m および t, J=7Hz, 5H), 0.83(t, J=7Hz, 3H)。

D部：エチル5-n-ブチル-1-[2-(1H-

テトラゾール-5-イル)ピフエニル-  
4-イル-メチル]ピロール-2-カル  
ボキシレート

この化合物は、実施例3のC部の操作によつて製造される。

この場合においては、出発物質は容易に水中でスラリー化されないために(そのワックス様性質のため)、それをはじめにEtOAcに溶解する。EtOAc/TFA/H<sub>2</sub>O(20ml/10ml/10ml)中のエチル5-n-プロピル-1-[2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(3.0g, 4.45ミリモル)から、シリカゲル(30g, EtOAc)上のフラッシュクロマトグラフィーおよび再結晶(EtOAc/ヘキサン)後、白色固体として標記化合物1.23g(64%)を得た。融点157~158℃。

(分解)。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 7.86~6.82(m, 9H), 6.05(d, J=4Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 2.51(t, J=7Hz, 2H), 1.62~1.54(m, 2H), 1.41~1.26(m, 2H), 0.89(t, J=7Hz, 3H)。

#### 実施例 372

A部: 5-n-プロピル-1-[2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボクスアルデヒド

この化合物は、実施例280のB部の操作によつて製造される。

5-n-プロピルピロール-2-カルボクスアルデヒド(2.0g, 15.1ミリモル)および4-プロモメチル-2-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフエニル(10.9g, 19.7ミリモル)から、フラッシュクロマトグ

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 8.14~6.89(m, 9H), 6.05(d, J=4Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 2.53(t, J=7Hz, 2H), 1.64~1.53(m, 2H), 1.42~1.22(mおよびt, J=7Hz, 5H), 0.90(t, 7Hz, 3H)。

#### 実施例 371

A部: 5-n-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボン酸

この化合物は、実施例1のC部に対する操作によつて製造される。

エチル5-n-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボキシレート(0.97g, 2.26ミリモル)から、再結晶化(EtOAc/EtOH/ヘキサン)後、灰白色の固体として標記化合物0.68g(75%)を得た。融点190~191℃

ラフィー(シリカゲル550g, 4%のEtOAc/ヘキサン)後、黄色の固体として標記化合物5.2g(75%)が得られた。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.45(s, 1H), 7.9~6.7(m, 24H), 6.10(d, J=2Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 2.35(t, J=7Hz, 2H), 1.7~1.5(m, 2H), 0.8(t, J=7Hz, 3H)。

B部: 5-n-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル]ピロール-2-カルボクスアルデヒド

THF(25ml)中の5-n-プロピル-1-[2'-(1-トリフエニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフエニル-4-イル-メチル]ピロール-2-カルボクスアルデヒド(4.05g, 6.6ミリモル)の溶液に、撪拌しながら4N HCl(11ml)を加える。混合物を室温で5時間

撹拌する。THFを回転蒸発によつて除去しそして残留物を4N NaOH(～10ml)でpH4～6に調節する。生成物をEtOAc(2×50ml)中に抽出しそして有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、伊通しそして濃縮する。シリカゲル(30g, 1/1のEtOAc/ヘキサン)上の赤色がかつた固体残留物(197g)のフラツシユクロマトグラフィー処理によつて、淡ピンク色の固体として標記化合物14gを得た。融点68～71℃。

NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 9.54 (s, 1H), 7.87～6.86 (m, 9H), 6.19 (d, J=4Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.70～1.59 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

#### 有用性

ホルモンアンジオテンシンⅡ(AⅡ)は、細胞膜上のレセプターの刺激によつて多数の生物学的応答(例えば血管収縮)を生ずる。AⅡレセ

ゴニストの阻止強度(IC<sub>50</sub>)を、AⅡレセプターに対するこのような化合物の親和力の測定値として与える(第4表を参照されたい)。

本発明の化合物の効力のある抗高血圧作用は、左腎動脈の結紮によつて高血圧となしたラットに化合物を投与することによつて証明することができる(Carniano等; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208巻310頁(1979年))。この操作は、結果としてAⅡレベルの上昇を伴うレニン生成を増加することによつて血圧を上昇する。化合物は、経口的におよび(または)静脈的にカニユーレを経て頸静脈に投与される。動脈血圧は、連続的に直接頸動脈カニユーレによつて測定しそして圧カトランスジューサーおよびポリグラフを使用して記録する。処理後の血圧レベルを処理前のレベルと比較して化合物の抗高血圧作用を測定する(第5表を参照されたい)。

プターと相互作用することのできるAⅡアンタゴニストのような化合物を確認するために、リガンド-レセプター結合試験を初期のスクリーンに対して使用した。この試験は、[Glossman等; *J. Biol. Chem.*, 249巻825頁(1974年)]によつて記載されている方法を若干変形した方法によつて実施した。反応混合物は、効力のあるAⅡアンタゴニストを有するまたは有していないトリス緩衝液および<sup>3</sup>H-AⅡ 2nM中にラットの副腎皮質ミクロソーム(AⅡレセプター源)を含有している。この混合物を、室温で1時間培養しそして次に反応をガラス微小繊維伊通器を通る急速な伊通およびすすぎによつて終了する。伊通器中にトラップされたレセプター-結合<sup>3</sup>H-AⅡをシンチレーションカウンティングによつて定量する。全体の特異的に結合する<sup>3</sup>H-AⅡの50%置換を与える効力のあるAⅡアンタ

#### 投与形態

本発明の化合物は、温血動物の身体中の作用部位に対する活性成分化合物の接触を行う何れかの手段によつて本発明による高血圧の治療のために投与することができる。例えば、投与は、非経口的に即ち皮下的、静脈内的、筋肉内的または腹腔内的に行うことができる。このようにする代りにまたは同時的に、ある場合においては投与は経口的の方法によつて行うことができる。

化合物は、個々の治療剤としてまたは治療剤の組み合わせとして、医薬と一緒に使用するために利用することのできる何れかの在来の手段により投与することができる。化合物は、単独で投与することができるけれども、一般に適定された投与方法および標準医薬治療実施を基にして選択された薬学的粗体と一緒に投与される。薬剤を物理的組み合わせにおいて投与する場合

または本発明の化合物の前に利尿剤を投与する場合は、フロセミドおよびヒドロクロチアジドは本発明の化合物の抗高血圧作用を強化する。本発明の化合物は、イブプロフェン、インドメサテン、ピロキシカム、ナプロキセン、ケトプロフェン、トルメチン、メクロフェナメート、サリシクおよびアザプロパゾンのような非ステロイド系抗炎症剤(NSAID's)と一緒に使用してしばしばNSAID'sの投与において起る腎疾患を防止することができる。

この説明の目的に対して、温血動物は恒常性機構を有する動物界でありそして哺乳動物および鳥類を包含する。

投与される投与量は、受体の年齢、健康および体重、病気の程度、もしあるとすれば同時治療の種類、治療の頻度および望まれる効果の性質などに依存する。通常、活性成分化合物の1

することができる。圧縮錠剤は、不快な味をなくしそして錠剤を大気から保護するために糖被膜またはフィルム被覆しまたは胃腸管内における過剰の崩壊のためにエンテリック被覆することができる。

経口投与用の液状投与形態は、患者の受入れを増大するために着色剤および風味剤を含有することができる。

一般に、水、適当な油、食塩水、水性デキストロース(グルコース)および関連した糖溶液およびグリコール例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが、非経口的溶液に対する適当な担体である。非経口的投与に対する溶液は、好適には、活性成分の水溶性塩、適当な安定剤およびもし必要ならば緩衝剤物質を含有する。単独または組み合わせられた酸性亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアス

日の投与量は、体重1kg当たり約0.5~500mgである。普通、望ましい結果を得るのに、1またはそれ以上の適用において1日につき1kg当たり1~100mg好適には2~80mgが有効である。

活性成分は、カプセル、錠剤および粉剤のような固体の投与形態、または、エリキナー、シロップおよび懸濁液のような液状投与形態で経口的に投与することができる。それは、また、滅菌した液状投与形態で非経口的に投与することもできる。

ゼラチンカプセルは、活性成分およびラクトース、澱粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などのような粉末状担体を含有する。同様な希釈剤を使用して圧縮された錠剤を製造することができる。錠剤およびカプセルは、長時間にわたる医薬の連続放出を与えるために持続性の放出錠剤として製造

することができる。酸化防止剤は、適当な安定剤である。また、クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用される。更に、非経口的溶液は、ベンザルコニウムクロライド、メチルまたはプロピルパラベンおよびクロロブタノールのような防腐剤を含有することができる。

適当な薬学的担体は、この分野における標準参考テキストである Remington's Pharmaceutical Sciences A. Osol に記載されている。

本発明の化合物を投与するための有用な薬学的投与形態は、次の通り例示することができる。  
カプセル

それぞれ粉末状の活性成分100mg、ラクトース150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを使用して標準の2片硬質ゼラチンカプセルを充填することによつて多数の単位カプセルを製造する。

## 軟質ゼラチンカプセル

大豆油、種実油またはオリーブ油のような摂取できる油中の活性成分の混合物を、製造しそして置換ポンプによつてゼラチンに注入し活性成分100mgを含有する軟質ゼラチンカプセルを形成させる。カプセルを洗滌しそして乾燥する。

## 錠 剤

投与単位が、活性成分100mg、コロイド状二酸化珪素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微小结晶性セルロース275mg、澱粉11mgおよびラクトース98.8mgであるようにして多数の錠剤を在来の操作によつて製造する。適当な被膜を適用して美味を増加しそして吸収を遅延させる。

## 注 射 剤

プロピレングリコール10容量多中の活性成

分15重量多を攪拌することによつて注射による投与に適した非経口的組成物を製造する。溶液を注射用水で所定の容量となしそして凝固する。

## 懸 濁 液

それぞれ5mlが、微細な活性成分100mg、ナトリウムカルボキシメチルセルロース100mg、安息香酸ナトリウム5mg、ソルビトール溶液(U.S.P.)1.0%およびバニリン0.025%を含有するようにして、経口投与用の水性懸濁液を製造する。

第 5 表

実施例 番 号	アンジオテンシンⅡ レセプター結合 IC <sub>50</sub> μモル	腎高血圧ラットにおける 抗高血圧作用	
		静脈内 活性度 <sup>1</sup>	経口活 性度 <sup>2</sup>
1	3.0	NA	NA
2	1.0	+	+
3	6.0	+	+
4	0.3	+	+
67	0.82	+	NA
68	1.8	+	NA
69	0.73	+	NA
70	5.0	+	NA
71	0.82	+	NA
72	0.14	+	+
170	7.3	+	NA
171	0.29	+	+
172	0.72	+	+
173	6.7	+	+
174	>1.0	+	NA
175	9.5	+	NT
176	2.3	NA <sup>3</sup>	NA <sup>3</sup>
177	>3.0	NA <sup>3</sup>	NA <sup>3</sup>
178	4.1	+	+
179	>3.0	NA <sup>3</sup>	NA <sup>4</sup>
277	1.6	+	+
278	>3.0	NA <sup>3</sup>	NA <sup>3</sup>
279	>12.0	+	+

- 1 10mg/kgまたはそれ以下における血圧の有意な減少。
  - 2 100mg/kgまたはそれ以下における血圧の有意な減少。
- NA<sup>3</sup>-30mg/kg(静脈内)または30mg/kg(経口)で活性でない。

NA-投与した100mg/kg投与量で活性でない。

NT-試験しなかった。

特許出願人 イー・アイ・デュポン・ド・ネモ  
アース・アンド・コンパニー

代 理 人 弁理士 高 木 千 晶

外 2 名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/415		6742-4C
C 07 D 207/33		6742-4C
207/34		6529-4C
231/12		6529-4C
231/14		7624-4C
249/04		Z-7624-4C
249/08		7624-4C
249/10		6742-4C
403/10		7822-4C
// C 07 D 257/04		

優先権主張 ⑤1988年12月6日⑤米国(US)⑤279,193

⑦発明者 ジョン・ジョウナス・ アメリカ合衆国デラウェア州(19711) ニューアーク。マ  
 バイトーナス・ダンシ ーテインコート35-ビー  
 ア

⑧発明者 グレゴリー・ジェイム アメリカ合衆国デラウェア州(19810) ウイルミントン。  
 ズ・ウエルズ エクセターロード2608

手続補正書(方式)

7.補正の内容

平成元年5月8日

願書に最初に添付した明細書の特許・別紙の  
 とおり(内容に変更なし)。

特許庁長官 吉田文敏 殿

以上

1.事件の表示

昭和64年特許願第588号

2.発明の名称

置換されたピロール、ピラゾールおよびトリアゾール  
 アンジオテンシンⅡアンタゴニスト

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国デラウェア州ウィルミントン。マー  
 ケットストリート1007

名称 イー・アイ・デュボン・ド・ネモアース・アンド・  
 コンパニー

4.代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)  
 電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高 木 千 (外2名)

5.補正命令の日付

平成1年3月31日(発送日 平1.4.25)

6.補正の対象

明 細 金 文

